

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L.Felix Müller

Untersuchungen zur
Anwendbarkeit des intravenösen Phenolrottests
beim Hund

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
durch den Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Kathrein Langen
geb. Flachsenberg
Tierärztin aus Wuppertal

Berlin 1971
Journal-Nr. 743



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L.Felix Müller

Untersuchungen zur
Anwendbarkeit des intravenösen Phenolrottests
beim Hund

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
durch den Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Kathrein Langen
geb. Flachsenberg
Tierärztin aus Wuppertal

Berlin 1971

Journal-Nr. 743

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin



Vorsitzender des Fachbereichs: Prof. Dr. J. Boch

Referent: Prof. Dr. L. Felix Müller

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Dr. G. Schützler

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juli 1971

1.	Einleitung	1
2.	Die Aufgaben	2
3.	Die Aufgabenstellung	3
4.1.	Die Aufgabenstellung	4
4.2.	Die Aufgabenstellung	5
4.3.	Die Aufgabenstellung	6
4.4.	Die Aufgabenstellung	7
4.5.	Die Aufgabenstellung	8
4.6.	Die Aufgabenstellung	9
4.7.	Die Aufgabenstellung	10
4.8.	Die Aufgabenstellung	11
4.9.	Die Aufgabenstellung	12
4.10.	Die Aufgabenstellung	13
4.11.	Die Aufgabenstellung	14
4.12.	Die Aufgabenstellung	15
4.13.	Die Aufgabenstellung	16
4.14.	Die Aufgabenstellung	17
4.15.	Die Aufgabenstellung	18
4.16.	Die Aufgabenstellung	19
4.17.	Die Aufgabenstellung	20
4.18.	Die Aufgabenstellung	21
4.19.	Die Aufgabenstellung	22
4.20.	Die Aufgabenstellung	23
4.21.	Die Aufgabenstellung	24
4.22.	Die Aufgabenstellung	25
4.23.	Die Aufgabenstellung	26
4.24.	Die Aufgabenstellung	27
4.25.	Die Aufgabenstellung	28
4.26.	Die Aufgabenstellung	29
4.27.	Die Aufgabenstellung	30
4.28.	Die Aufgabenstellung	31
4.29.	Die Aufgabenstellung	32
4.30.	Die Aufgabenstellung	33
4.31.	Die Aufgabenstellung	34
4.32.	Die Aufgabenstellung	35
4.33.	Die Aufgabenstellung	36
4.34.	Die Aufgabenstellung	37
4.35.	Die Aufgabenstellung	38
4.36.	Die Aufgabenstellung	39
4.37.	Die Aufgabenstellung	40
4.38.	Die Aufgabenstellung	41
4.39.	Die Aufgabenstellung	42
4.40.	Die Aufgabenstellung	43
4.41.	Die Aufgabenstellung	44
4.42.	Die Aufgabenstellung	45
4.43.	Die Aufgabenstellung	46
4.44.	Die Aufgabenstellung	47
4.45.	Die Aufgabenstellung	48
4.46.	Die Aufgabenstellung	49
4.47.	Die Aufgabenstellung	50
4.48.	Die Aufgabenstellung	51
4.49.	Die Aufgabenstellung	52
4.50.	Die Aufgabenstellung	53
4.51.	Die Aufgabenstellung	54
4.52.	Die Aufgabenstellung	55
4.53.	Die Aufgabenstellung	56
4.54.	Die Aufgabenstellung	57
4.55.	Die Aufgabenstellung	58
4.56.	Die Aufgabenstellung	59
4.57.	Die Aufgabenstellung	60
4.58.	Die Aufgabenstellung	61
4.59.	Die Aufgabenstellung	62
4.60.	Die Aufgabenstellung	63
4.61.	Die Aufgabenstellung	64
4.62.	Die Aufgabenstellung	65
4.63.	Die Aufgabenstellung	66
4.64.	Die Aufgabenstellung	67
4.65.	Die Aufgabenstellung	68
4.66.	Die Aufgabenstellung	69
4.67.	Die Aufgabenstellung	70
4.68.	Die Aufgabenstellung	71
4.69.	Die Aufgabenstellung	72
4.70.	Die Aufgabenstellung	73
4.71.	Die Aufgabenstellung	74
4.72.	Die Aufgabenstellung	75
4.73.	Die Aufgabenstellung	76
4.74.	Die Aufgabenstellung	77
4.75.	Die Aufgabenstellung	78
4.76.	Die Aufgabenstellung	79
4.77.	Die Aufgabenstellung	80
4.78.	Die Aufgabenstellung	81
4.79.	Die Aufgabenstellung	82
4.80.	Die Aufgabenstellung	83
4.81.	Die Aufgabenstellung	84
4.82.	Die Aufgabenstellung	85
4.83.	Die Aufgabenstellung	86
4.84.	Die Aufgabenstellung	87
4.85.	Die Aufgabenstellung	88
4.86.	Die Aufgabenstellung	89
4.87.	Die Aufgabenstellung	90
4.88.	Die Aufgabenstellung	91
4.89.	Die Aufgabenstellung	92
4.90.	Die Aufgabenstellung	93
4.91.	Die Aufgabenstellung	94
4.92.	Die Aufgabenstellung	95
4.93.	Die Aufgabenstellung	96
4.94.	Die Aufgabenstellung	97
4.95.	Die Aufgabenstellung	98
4.96.	Die Aufgabenstellung	99
4.97.	Die Aufgabenstellung	100
4.98.	Die Aufgabenstellung	101
4.99.	Die Aufgabenstellung	102
4.100.	Die Aufgabenstellung	103

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Literatur</u>	3
3. <u>Eigene Untersuchungen</u>	
3.1. Untersuchte Hunde	11
3.2. Versuchsanordnung	11
3.3. Labormethoden zur Bestimmung der PSP-Konzentration im Serum	13
3.3.1. Methode 1	14
3.3.2. Methode 2	17
3.3.3. Fehler der Labormethode	20
3.4. Berechnung der indirekten PSP- Totalclearance	21
4. <u>Ergebnisse und statistische Untersuchungen</u>	
4.1. Totalclearance und Halbwertszeitbestimmung	23
4.1.1. PSP-Totalclearance bei gesunden Hunden	26
4.1.2. PSP-Totalclearance bei nierenkranken Hunden	27
4.2. PSP-Konzentration 60 Minuten post injectionem (PSP/60')	29
4.2.1. PSP/60' bei gesunden Hunden	30
4.2.2. PSP/60' bei nierenkranken Hunden	33
5. <u>Diskussion</u>	35
6. <u>Zusammenfassung</u>	44
7. <u>Anhang</u>	45
8. <u>Literaturverzeichnis</u>	64

1. Einleitung

Während beim Menschen quantitative und semiquantitative Funktionsprüfungen der Nieren in die Routinediagnostik der renalen Erkrankungen gehören und zum Teil selbst unter Praxisbedingungen durchführbar sind, fanden derartige Untersuchungen beim Hund kaum Eingang in die klinische Diagnostik. Ein Grund hierfür dürfte unter anderem die erschwerte Durchführbarkeit wegen fehlender Kooperation des Probanden sein.

Der beim Menschen besonders einfach durchzuführende Phenolrottest in der Modifikation nach MÖLLER und BEDÖ (1952), bei dem die in 15 Minuten ausgeschiedene Phenolrotmenge in Prozent der i.v. applizierten Dosis zur Beurteilung der Funktionsleistung der Nieren herangezogen wird, bedarf beim Hund einigen Aufwandes und ist zudem mit folgenden methodischen Nachteilen behaftet:

1. Eine exakte Gewinnung des Harnes über genau 15 Minuten erfordert Katheterisierung und Spülung der Blase und gestaltet sich insbesondere bei unruhigen und ängstlichen Hunden schwierig.
2. Zur Erzielung eines für die Untersuchung ausreichenden Harnvolumens ist eine vorherige Hydrierung der Tiere erforderlich. Die Verabreichung einer größeren Flüssigkeitsmenge mittels Schlundsonde kann bei brachiocephalen Hunden schwierig sein und besonders bei Tieren mit gestörtem Allgemeinbefinden zu Vomitus führen. Zudem kann eine derartige Wasserbelastung und die damit verbundene Erregung bei schwer erkrankten Tieren eine akute Verschlechterung des Zustandes verursachen.

Es soll daher die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, in einem dem Bromsulphophthaleintest ähnlichen Verfahren

den Konzentrationsabfall des Phenolsulfonphthaleins (PSP, Phenolrot) im Blut nach einmaliger i.v. Injektion zu bestimmen um festzustellen, ob die nach einem bestimmten Zeitintervall noch vorhandene Serumkonzentration Rückschlüsse auf die jeweilige Nierenfunktion gestattet.

2. Literatur

Phenolsulfonphthalein ist ein Indikator, der im alkalischen Milieu eine rote, im sauren eine gelbliche Farbe aufweist. Der Umschlagsbereich liegt bei einem pH-Wert von 6,4 - 8,2. In alkalischer Lösung eignet er sich gut zur photometrischen Messung.

Er wurde erstmals 1910 von ROWNTREE und GERAGTHY zur Prüfung der Nierenfunktion empfohlen und hat sich in der Humanmedizin zur Ermittlung von Nierenerkrankungen, insbesondere tubulärer Erkrankungen wie Pyelonephritis und interstitielle Nephritis, bewährt.

Der Farbstoff ist auch in hoher Dosierung für den Organismus ungefährlich (ROWNTREE und GERAGHTY, 1910; SHAW, 1925; CARSTENSEN, 1955; MOELLER, 1960; HORVATH und KARSAI, 1964). Er ist ein "nicht reaktiver" Belastungsstoff, der nach der Applikation unverändert und ohne vorherige Speicherung im Gewebe aus dem Körper hauptsächlich und schnell über die Nieren (SHAW, 1925; MOELLER und BEDÖ, 1952) und nur zu einem geringen Teil über die Leber, ausgeschieden wird (HANNER und WHIPPLE, 1931; HORVATH und KARSAI, 1964).

PSP ist im Plasma zum überwiegenden Teil leicht dissoziierbar an das Albumin gebunden (GROLLMANN, 1925; BENNHOLD et al., 1950; RODKEY, 1961). Beim Hund ist der freie PSP-Anteil größer als beim Menschen. Während beim Menschen bei einer Plasmakonzentration von 0,5 mg/100 ml Serum nur 19,8% des Farbstoffes in ungebundener Form vorliegen (GOLDRING et al., 1936), sind es beim Hund bei einer Konzentration von 0,2-0,5 mg/100 ml etwa 25% (MARSHALL, 1931). Bei zunehmender Konzentration steigt der ungebundene Anteil. Bei einer Konzentration von 40,9 mg/100 ml beträgt er beim Menschen 24,3%. Im Plasma des Hundes findet man bei einer Konzentration von

20-40 mg/100 ml bereits 35-44% nicht gebundenes PSP (SHEEHAN, 1936). Eine herabgesetzte Plasmaalbuminkonzentration führt ebenfalls zur Abnahme der PSP-Eiweißbindung (KLEINSCHMIDT und KRAFFT, 1959). OCHWADT und PITTS (1956) fanden bei Hunden nach experimenteller Erniedrigung der Albuminkonzentration von 2,7 auf 0,9 g% einen Anstieg des freien PSP von 25% auf 52%. Die Farbstoffsekretion nahm dabei um 31% zu.

In der Niere wird das eiweißgebundene PSP durch tubuläre Sekretion - erstmals 1923 von MARSHALL und VICKERS beschrieben - und der freie Anteil durch glomeruläre Filtration eliminiert (GOLDRING et al., 1936). So konnte bei histochemischen Untersuchungen an Ratten festgestellt werden, daß die tubuläre Ausscheidung stets im gestreckten Teil des Hauptstückes eines Nephrons erfolgt. Dabei sind alle Nephren gleichzeitig an der Exkretion des PSP beteiligt (ROLLHÄUSER, 1957). Das Phenolrot wird nicht im Cytoplasma der Niere gespeichert.

Der renale Ausscheidungsmodus ändert sich mit Erhöhung des PSP-Plasmaspiegels, da die Tubuli bei hohen PSP-Konzentrationen nur einen Teil des ihnen zugeführten Farbstoffes zu eliminieren vermögen. Gleichzeitig verringert sich mit steigender PSP-Plasmakonzentration der sezernierbare Phenolrotanteil. So stellte SHANNON (1935) fest, daß beim Hund bis zu einer Plasmakonzentration von 1,5 mg/100 ml die PSP-Clearance im wesentlichen konstant und unabhängig von der Serumkonzentration ist, bei steigendem Plasmaspiegel aber, proportional dem Konzentrationsanstieg, abfällt (self-depression). Die glomeruläre Ausscheidung nimmt dagegen zu. Der tubulär ausgeschiedene PSP-Anteil beträgt bei einer Serumkonzentration unter 1,5 mg/100 ml etwa 83% und erniedrigt sich bei einer Blutspiegelkonzentration von 40 mg/100 ml auf 35% der

renalen Gesamtexkretion. Vergleichsweise werden beim Menschen bis zu einer Plasmakonzentration von 1 mg/100 ml etwa 94% tubulär und nur 6% durch Filtration eliminiert. Bei Erhöhung über 1 mg/100 ml nimmt ebenfalls der tubulär ausgeschiedene PSP-Anteil, die PSP-Clearance sowie die prozentuale PSP-Ausscheidung ab (GOLDRING et al., 1936). Dieser Vorgang ist voll reversibel.

Die tubuläre Sekretion kann durch verschiedene Substanzen beeinträchtigt werden. Da der Clearancestoff PAH (para-Aminohippursäure) durch dasselbe Transportsystem aus dem Blut in das Kanälchenlumen geschleust wird, dürfen diese beiden Pharmaka nicht gleichzeitig verabreicht werden (kompetitive Hemmung). HEIDLAND stellte allerdings 1968 in klinischen Untersuchungen fest, daß die PSP-Clearance und die PAH-Clearance bei Plasmakonzentrationen unter je 1 mg/100 ml simultan durchgeführt werden können. Mit steigender PAH-Plasmakonzentration fällt die PSP-Clearance jedoch ab. Die Hemmung beider Stoffe durch Probenecid ist dagegen nicht kompetetiver Natur (BRAUN, 1960). Auch Atropin vermag durch Sekretionshemmung (KUSCHINSKY und LANGECKER, 1949) sowie Salyrgan durch eine geringe, schnell reversible toxische Schädigung der Tubuli (MOELLER und BEDÖ, 1952) die PSP-Elimination einzuschränken. Weitere Substanzen, die die Sekretion von Phenolrot beeinflussen, sind Penicillin und Sulfonamide, die um die gleichen Bindungsplätze am Albumin konkurrieren. Durch eine Entkopplung des PSP-Proteinkomplexes kommt es bei diesen Substanzen zu einer Erhöhung der PSP-Ausscheidung (LACHNIT und HOLZER, 1961).

Nach der intravenösen Applikation verteilt sich der Farbstoff außerordentlich rasch im Organismus. Beim Hund erreicht die Farbstoffkonzentration im venösen Blut nach etwa 20 Sekunden ein Maximum, um dann anfangs steil und

später langsamer abzufallen (SHEEHAN, 1936). Der Farbstoff ist frühestens nach ca. 2 $\frac{3}{4}$ Minuten in der Blase nachweisbar. Das Maximum der renalen Ausscheidung wird nach etwa sieben Minuten erreicht. Nach intravenöser Injektion von 60 mg PSP pro Hund fanden OLIVET und PRÜFER (1928) nach fünf Minuten 13% der verabreichten Dosis im Blut und nach 30 Minuten nur noch Spuren. Die höchsten Farbstoffkonzentrationen in den Körpergeweben wurden 15 Minuten nach der Gabe in der Leber (18,7%), nach weiteren 15 Minuten in den Nieren (8,7%) und 30 Minuten später in der Haut (9,5%) gefunden. In den übrigen Geweben lag die Konzentration an der untersten Nachweisgrenze. Nach zwei Stunden waren nur noch Spuren in den Nieren festzustellen.

SCHWARTZKOPFF (1969) fand bei fünf Versuchspersonen nach intravenöser Gabe von 3 mg/kg PSP im venösen Blut ein Konzentrationsmaximum nach 2,5 Minuten und nachfolgend bis zur 20. Minute ein steiles Absinken. Der Blutspiegelabfall zwischen der 20. und 60. Minute war wesentlich geringer und entsprach einer e-Funktion. Nach 2,5 Minuten befanden sich nur noch 50% der applizierten Dosis im intravasalen Raum, nach fünf und 15 Minuten waren es nur noch 30 bzw. 15%. Im Urin konnten in 15 Minuten nur 24% der Dosis wiedergefunden werden. Etwa 61% traten in diesem Zeitraum in extravasale Flüssigkeitsräume über, oder wurden zum Teil an anderen Stellen ausgeschieden.

Neben der Niere als Haupteliminationsorgan des Farbstoffes kommt der Leber als Zwischenausscheidungsorgan eine gewisse Bedeutung zu. Nach HANNER und WHIPPLE (1931) werden beim Hund 10-15% des Phenolrots durch die gesunde Leber eliminiert. Nach etwa sieben Minuten ist Farbstoff im Gallensaft nachweisbar. Aus Tierversuchen die HANNER und WHIPPLE (1931) mit peroralen PSP-Gaben durchführten, schlossen die Autoren, daß 3-5% des über die Galle ausgeschiedenen Farbstoffes vom

Darm rückresorbiert werden. HORVATH und KARSAI (1964) fanden bei sechs Schafen nach Unterbindung des Ductus choledochus mittels einer Gallenfistel im Mittel 3% Phenolrot, das in insgesamt acht Stunden in den Gallensaft gelangte. Beim Rind werden ebenfalls etwa 3% mit dem Gallensaft ausgeschieden (HORVATH und KARSAI, 1962).

Bei experimenteller Leberschädigung durch Alkohol (McNIDER, 1932) und Chloroform (HANNER und WHIPPLE, 1931) sowie nach Unterbindung des Ductus choledochus (OLIVET, 1928) soll die renale Farbstoffausscheidung mit dem Urin ansteigen. McNIDER (1932) fand sogar eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Leberschädigung und der renalen Exkretionsrate. WERNZE und BECKER (1961) stellten in klinischen Untersuchungen fest, daß nierengesunde Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, bei denen der Bromsulfophthaleintest pathologisch ausfiel, gegenüber gesunden eine erhöhte renale PSP-Ausscheidung aufwiesen, die besonders nach 60 und 120 Minuten signifikant war.

Die Phenolrotausscheidung ist neben der PSP-Konzentration im Blut u.a. auch vom Alter des Probanden abhängig (BALDAMUS, 1969). Kleinkinder und ältere Personen, funktionstüchtige Nieren vorausgesetzt, weisen eine physiologisch bedingte Herabsetzung der Phenolrotexkretion auf. Beim Menschen nimmt die renale Ausscheidung pro Jahrzehnt um ca 2% ab (MOELLER, 1960). Auch beim alten Hund konnte BÄRISWYL (1963) eine um 25% erniedrigte PSP-Ausscheidung feststellen. Die Ursache der verringerten Ausscheidungsrate ist nach MOELLER (1960) in einer gleichmäßigen, physiologischen Abnahme des funktionellen Nierengewebes mit zunehmendem Alter zu suchen. Beim gesunden Kleinkind liegt dagegen, während der ersten Lebensmonate, noch eine physiologische Unreife des Nierengewebes vor (MARQUARDSEN, 1958).

Bei fetten Hunden fand BÄRISWYL (1963) die Elimination ebenfalls verringert. Ähnliches berichtet MARQUARDSEN (1968) von adipösen, nierengesunden Kindern.

Auch extrarenale Faktoren können die Exkretion von Phenolrot beeinflussen. Da die Nieren nur maximal soviel PSP ausscheiden können, wie ihnen auf dem Blutwege angeboten wird, kann die Phenolrotelimination bei Verminderung der Nierendurchblutung, wie sie Exsikkose, Herz und Kreislaufinsuffizienz und Blutungen hervorzurufen vermögen, herabgesetzt sein (MOELLER und BEDÖ, 1952; MOELLER und GABEL, 1954; SCHEITHAUER und SPENGLER, 1961).

In den ersten Jahrzehnten nach der Einführung des Phenolrots in die Nierenfunktionsdiagnostik wurde dieser Test in der Humanmedizin in unterschiedlicher Weise durchgeführt, bis er sich schließlich in der Modifikation von MOELLER und BEDÖ (1952) durchsetzte. Die Autoren wiesen nach, daß eine funktionsgeschädigte Niere innerhalb von 15 Minuten weniger PSP ausscheidet als eine gesunde. Denn im Verlauf einer längeren Zeit vermag auch eine geschädigte Niere die gleiche Phenolrotmenge zu eliminieren wie eine gesunde, da die Exkretion stets proportional zum Blutspiegel erfolgt.

Der Phenolrotest hat sich in der Humanmedizin als eine zwar nur semiquantitative, jedoch für die Routineuntersuchung gut geeignete Nierenfunktionsprüfung bewährt, da er mit geringem Zeitaufwand verbunden und einfach zu handhaben ist. Sein diagnostischer Wert wird in der Literatur jedoch unterschiedlich beurteilt. Während CARSTENSEN (1955), LINNEWEH (1957), RAUSCH-STROHMANN et al. (1959) und MOELLER (1959) ihn als einen spezifischen Test der Tubulusfunktion ansehen, ziehen KLEINSCHMIDT und KRAFFERT (1959) sowie MERTZ und SARRE (1962) den Test auf Grund vergleichender Untersuchungen mit der Inulin-Clearance, der PAH-Clearance und dem Tm PAH,

nur zur überschlagsmäßigen Erfassung der gesamten Nierenfunktion heran.

In der veterinärmedizinischen Literatur wird nur wenig über die Anwendung des Phenolrottests am Tier berichtet. So ermittelten MANNING et al. (1959) die renale 30- und 60-Minuten-Ausscheidung bei Schafen und Kindern. HORVATH und KARSAI (1964) bestimmten ebenfalls die prozentuale PSP-Exkretion bei Rindern. BÄRISWYL (1961 und 1963) untersuchte die renale Ausscheidung für 15, 30 und 60 Minuten bei gesunden und nierenkranken Hunden und verglich die Ergebnisse der Phenolrotprobe mit den histologischen Nierenbefunden. Bei einem Teil der Hunde wurde der Funktionstest in Nembutalnarkose durchgeführt. 1964 berichtete MORGAN allgemein über Nierenfunktionsproben, unter anderem auch über die PSP-Probe. 1968 veröffentlichte er einige Untersuchungsergebnisse nierengesunder und experimentell nierengeschädigter Hunde. Dabei gab er ohne detaillierte Angaben die 30-Minuten-PSP-Ausscheidung gesunder Hunde an. An einem größeren Kollektiv gesunder und nierenkranker Hunde wurde auch von KRAUSE (1970), der die renale PSP-Exkretion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten bestimmte, die Brauchbarkeit der Phenolrotprobe für die klinische Nierendiagnostik beim Hund aufgezeigt.

Da beim Menschen bei Hindernissen in den ableitenden Harnwegen die PSP-Probe nur bedingt anwendbar ist (BREUNUNG, 1969; GAULT und DOSSETOR, 1968), schlugen einige Autoren vor, den Phenolrottest auf die alleinige Bestimmung der PSP-Konzentration im Blut umzustellen. So wurden von verschiedenen Autoren die Halbwertszeit und die indirekte Totalclearance zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen. Beim gesunden Menschen fand HANL (1953, eine Halbwertszeit zwischen 17 und 23 Minuten, die bei Nierenkranken entsprechend verlängert war. Neben der

Wol berechnete JEFFERMAN (1908) auch die indirekte Totalclearance. Das von ihm bestimmte mittlere Clearancevolumen liegt bei 391 ± 73 ml/min $1,73$ m². In entsprechenden Ergebnissen gelangte SCHWARTIKOFF (1909), der bei gesunden Probanden ebenfalls eine Halbwertszeit von 20,0 bis 23 Minuten, sowie eine Totalclearance von 380 ml/min $1,73$ m² bei Männern und 372 ml/min $1,73$ m² bei Frauen fand.

Eine weitere Vereinfachung ergab sich, ähnlich wie beim Bromsulfothaleintest, durch die Bestimmung eines einzelnen Konzentrations-Zeit-Wertes. Als Ergebnis der Auswertung von PSP-Blutspiegelkurven nach einmaliger Injektion bei nierenkranken und nierengesunden Probanden erwies sich der 60-Minuten Konzentrationswert als am besten zur Beurteilung der Nierenfunktion geeignet. So fand SCHWARTIKOFF (1909) nach einer Dosierung von 1,0 mg/kg KGW PSP 60 Minuten post injectionem eine Serumkonzentration von 65 ± 16 mcg/100 ml.

In der Veterinärmedizin wurde, unseres Wissens nach, ein vereinfachter i.v. PSP-Test, wie er in der Humanmedizin Anwendung findet, bisher nicht durchgeführt. Angaben über Halbwertszeit und Totalclearance machten ANDERSEN und MINNER (1944) für das Rind, MANNING et al. (1959) für Rind und Schaf. HORVATH und KARSAI (1963 und 1964) führten Untersuchungen an verschiedenen Spezies durch. Sie teilten die mittlere HWZ für Rinder, Pferde, Schafe und Hunde mit und gaben für Rinder auch die PSP-Totalclearance an. Die von ihnen für den Hund ermittelte Halbwertszeit lag bei 18,0 Minuten.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Untersuchte Hunde

Die Untersuchungen wurden an 95 Hunden vorgenommen. Sechs Hunde waren klinikeigene Hunde der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere. 18 Hunde wurden von anderen Instituten des Fachbereiches Veterinärmedizin zur Verfügung gestellt. 71 Hunde wurden dem Patientenmaterial entnommen.

Die Tiere waren zwei Monate bis 12 Jahre alt; das Gewicht schwankte zwischen sechs und 45 kg. Rüden und Hündinnen wurden in etwa gleicher Anzahl untersucht.

Bei allen Hunden wurden ein Harn- und ein Blutstatus erstellt. Ferner bestimmten wir den Serumharnstoff (Urastrat), bei der Mehrzahl der Tiere auch das Serumkreatinin (mod. Methode nach Folin und Wu), das Gesamteiweiß (Biuretmethode-Merck), die Serumelektrolyte (Flammenphotometer-Eppendorf) und die alkalische Serumphosphatase (King-Armstrong und Gutmann).

60 Hunde waren nierengesund. Zehn Hunde wiesen, bei normalen Serumharnstoffwerten, einen pathologischen Harnbefund auf. Sieben Hunde hatten insuffiziente Nieren. Bei sechs Hunden lagen Erkrankungen vor, bei denen eine renale Beteiligung von der Anamnese her möglich gewesen wäre. Zwei Hunde wiesen pathologische Leberbefunde bei nur geringem Harnsediment auf.

3.2. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden grundsätzlich an nüchternen Hunden, die mindestens 12 Stunden nicht gefressen hatten und unter keinem medikamentellen Einfluß

standen, durchgeführt. Da die Nierenfunktion von der Futteraufnahme abhängig ist, war ein längeres Fasten notwendig, um konstante und reproduzierbare Untersuchungsergebnisse zu erzielen. Außerdem hätten die PSP-Serumkonzentrationen durch eine alimentäre Lipämie verfälscht werden können.

Weiterhin wurde auf ein hämolysefreies Serum Wert gelegt, da die maximale Absorption des Haemoglobins im Wellenlängenbereich der photometrischen PSP-Messung liegt.

Mit Ausnahme der klinikeigenen Hunde, die nur zweimal täglich im Auslauf getränkt wurden, stand den Patienten Wasser zur uneingeschränkten Aufnahme zur Verfügung.

Das Phenolsulfonphthalein wurde anfangs in Form der handelsüblichen Lösung (Firma MERCK A.G., Darmstadt) zu 6 mg PSP in 10 ml, verwendet. Später standen uns 0,12 und 0,18%ige Lösungen zur Verfügung. Sie wurden in der Universitätsapotheke der städtischen Krankenanstalten, Düsseldorf, gemäß der Arbeitsvorschrift der Firma MERCK, angefertigt.

Bis auf zwei Hunde erhielten die Tiere jeweils 0,9 mg/kg KGW PSP intravenös injiziert. In dem einen Fall wurde die doppelte, in dem anderen Fall die halbe Dosis gegeben.

Vor Applikation der Testsubstanz wurden die Tiere gewogen und aus einer Vena cephalica antebrachii Blut für Laboruntersuchungen und für die spätere Anfertigung eines Eichstandards entnommen.

Die errechnete PSP-Menge wurde rasch intravenös injiziert. Bei Verabreichung größerer Volumina

wurde mit der Zeitnahme ($t=0$) bereits nach Applikation der halben Dosis begonnen. In 11 Fällen erfolgte die Blutabnahme 5,10,15,20,30,40, 50,60,70 und 80 Minuten bzw. 5,15,30,40,60 und 80 Minuten nach der Injektion aus der contralateralen Vena cephalica antebrachii. Bei 20 Hunden wurden die Blutproben nach 20,40 und 60 Minuten gewonnen. Bei den letzten Untersuchungen erfolgte die Blutentnahme nur noch nach 60 Minuten ($n = 77$).

Die Zeiten wurden mit der Stoppuhr genau fixiert und in Fällen verzögerter Blutentnahme die Verzögerung in der Auswertung berücksichtigt.

Zwischen den einzelnen Blutentnahmen wurden die Tiere lose angeleint. Einige Hunde wurden wiederholt untersucht.

Die Blutproben wurden innerhalb von 15 Minuten zentrifugiert und die PSP-Konzentration im Serum am Versuchstag bestimmt.

3.3. Labormethoden zur Bestimmung der PSP-Konzentration im Serum.

In der Literatur werden mehrere Methoden, die alle auf der Indikatoreigenschaft der Testsubstanz basieren, für die Bestimmung des PSP-Gehalts im Blutplasma (Serum) angegeben.

Dabei wird von den Autoren die Natronlauge in unterschiedlicher Konzentration dem unverdünnten (HAND, 1953; MANNING, 1959; HÖFFLER et al. 1968) oder verdünnten Serum (GOLDRING et al. 1936; POUTSIKA, 1962; HEALY et al. 1964; SCHWARTZKOPFF, 1969) zugesetzt.

Da der Farbstoff nur zu einem geringen Prozentsatz in rote Blutkörperchen eindringt (MARSHALL, 1931; GOLDRING et al. 1936), kann sich die Nachweismethode auf die Konzentration im Plasma (Serum) beschränken.

Anfänglich benutzen wir die in der Arbeit von HÖFFLER, OFFERMANN und FRENZE (1968) beschriebene Methode. Die genannten Autoren verwendeten unverdünntes Serum, dem sie, außer Natronlauge keine weiteren Reagenzien zusetzten.

3.3.1. Methode 1

2,0 ml Serum wurden bei 10 mm Schichtdicke und 546 nm Wellenlänge im Photometer Eppendorf gegen Aqua dest. gemessen (E_{L1}). Nach Zugabe von 0,2 ml 1n NaOH und Durchmischung wurde die Extinktion derselben Probe ein zweites Mal bestimmt (E_{L2}). Beide Werte wurden sowohl für den Leerwert als auch für den Vollwert (PSP-haltiges Serum, E_{V1} , E_{V2}) gemessen. Die Extinktion des Leerwertes vor Laugenzugabe E_{L1} wurde von der Extinktion des Leerwertes nach Laugenzugabe E_{L2} subtrahiert

$$(1) \quad E_{L2} - E_{L1} = \Delta E_L$$

Dasselbe geschah für den Vollwert

$$(2) \quad E_{V2} - E_{V1} = \Delta E_V$$

Die Differenz der Werte ΔE_V und ΔE_L wurde als das Maß der Farbstoffkonzentration im Serum angesehen.

$$(3) \quad \Delta E_V - \Delta E_L = \Delta E$$

Die Abbildung 1 zeigt eine Eichkurve, die mit Serum eines Versuchshundes erstellt wurde. Nach Zugabe steigender PSP-Mengen zum Serum wurden die Meßwerte E_{L1} und E_{L2} sowie für jede Konzentration E_{V1} und E_{V2} bestimmt. Die Gerade durch alle E_{V1} hat den Nullpunkt bei E_{L1} und die Gerade durch alle E_{V2} bei E_{L2} .

Abbildung 2 zeigt die daraus resultierenden ΔE -Werte zusammen mit den dazugehörigen Konzentrationen in ein Ordinatenkreuz eingezeichnet. Die Abhängigkeit ΔE von der Konzentration ist im untersuchten Bereich (90 - 900 mcg/100 ml) linear, wobei die Meßwerte nicht immer so ideal um die Eichgerade lagen, wie im abgebildeten Fall.

Die Extinktionsermittlung erwies sich bei dieser Methode in mehreren Fällen als schwierig, da der Zeiger des Photometers, trotz sorgfältiger Durchmischung der Serumprobe, im Anzeigefeld wanderte. Eine mögliche Ursache könnte die Ausfällung von Eiweißen und Salzen durch Zugabe von Natronlauge in das unverdünnte Serum sein.

Weiterhin erwies sich als ungünstig, daß sich für die Gerade durch alle E_{V1} -Werte (Vollwert vor Laugenzugabe) bereits eine erhebliche und zudem auch individuell unterschiedliche Steigung ergab. Nach Subtraktion von $\Delta E_V - \Delta E_L$ blieb deshalb ein zu großer und auch individuell unterschiedlicher Meßbereich unberücksichtigt.

Da die Berechnung der PSP-Konzentration im Serum nicht nur an Hand einer Eichkurve, sondern auch mit Hilfe eines Eichfaktors F ermittelt werden kann, wurde 20 Serumproben verschiedener Hunde Phenolrot

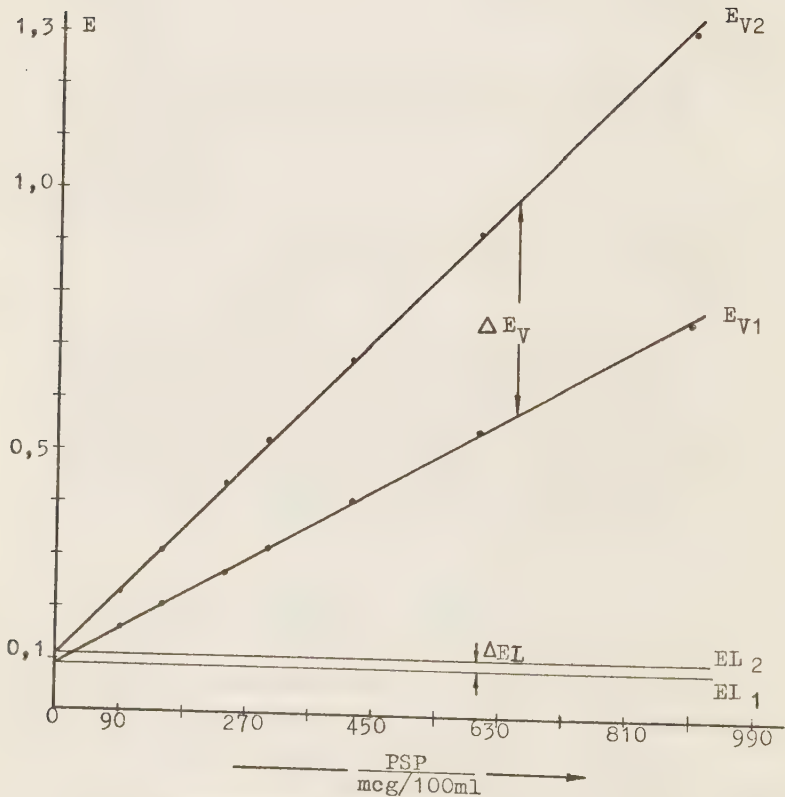


Abb.: 1 Serum eines Versuchshundes mit steigenden PSP-Mengen versetzt und Bestimmung der Meßwerte E_{L1} und E_{L2} (Leerwert vor und nach Laugenzugabe) sowie für jede Konzentration E_{V1} und E_{V2} (Vollwert vor und nach Laugenzugabe). Methode 1

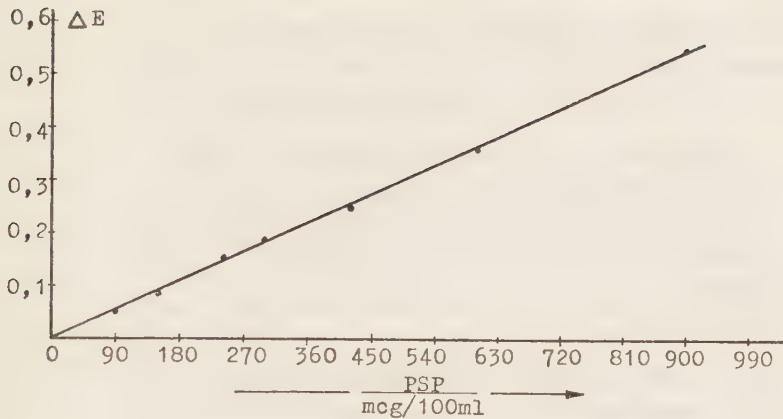


Abb.: 2 ΔE -Werte in Abhängigkeit von der Konzentration
Vollwert ΔE_V - Leerwert $\Delta E_L = \Delta E$
Methode 1

zugesetzt. Die Serumkonzentration dieser Proben lag bei 150 mcg/100 ml. Der Eichfaktor wurde nach der Formel

$$(4) \quad F = \frac{\text{mcg}/100 \text{ ml}}{\Delta E}$$

errechnet. Für 20 Serumproben ergab sich ein Extinktionsmittelwert von $0,085 \pm 0,02$, was einem Variationskoeffizienten von 26,8% entspricht

Aus diesen Gründen verzichteten wir in den weiteren hier aufgeführten Untersuchungen auf diese Methode.

3.3.2. Methode 2

In der zweiten von MAROWSKI mitgeteilten Methode, wurde den Serumproben ein größeres Volumen einer alkalischen Pufferlösung zugesetzt.

1 ml Serum wurde mit 2 ml alkalischem Puffer versetzt.

Herstellung des alkalischen Puffers:

0,1 molare Na_2HPO_4 Lösung (Na_2HPO_4 mit einem Molekulargewicht von 177,99) wird in einer 0,01 molaren AEDTA-Lösung (Äthylendiamintetraessigsäure Dinatriumsalz) wie folgt angesetzt:

8,8995 g Na_2HPO_4
+1,8612 g AEDTA (Titriplex III MERCK)
+450 ml Aqua dest.

Nach vollständiger Lösung wird der Puffer mit 4 n NaOH auf einen pH-Wert von 10,0 eingestellt und anschliessend mit Aqua dest. auf 500 ml aufgefüllt.

Nach voller Farbentwicklung wurde die Probe in einer Küvette aus Spezialglas OS mit einer Schichtdicke von 10 mm bei einer Wellenlänge von 546 nm im Photometer-Eppendorf gegen Aqua dest. gemessen (E_a). Im Anschluß daran wurde derselben Probe 0,1 ml eines sauren Puffers zugesetzt, und nach guter Durchmischung, 60 Sekunden später, erneut photometriert (E_s)

Herstellung des sauren Puffers:

44,157 g NaH_2PO_4 werden mit Aqua dest. auf 100 ml aufgefüllt (NaH_2PO_4 mit einem Molekulargewicht von 137,99)

Es ergibt sich eine 3,2 molare NaH_2PO_4 -Lösung.

Durch Zugabe des sauren Puffers erniedrigte sich der pH-Wert von 9,2 auf 6,2. Die Extinktions-

differenz zwischen alkalisierter und angesäuerter Probe ergab ein Maß für die Konzentration des Farbstoffes im Serum

$$(1) \quad E_a - E_s = \Delta E$$

Auch für diese Methode wurde eine Eichgrade erstellt, indem Poolserum mit steigenden PSP-Mengen versetzt und für jede Konzentration die Extinktion der alkalischen und sauren Serumprobe bestimmt wurde. Die errechneten ΔE Werte sowie die dazugehörigen Konzentrationen im Serum sind in der Abbildung 3 graphisch dargestellt. Im untersuchten Konzentrationsbereich von 30-900 mcg/100 ml ergab sich eine lineare Abhängigkeit.

Da bei dieser Methode zu jedem PSP-haltigen Vollwert durch Ansäuerung der dazugehörige Leerwert vorliegt, werden Schwankungen in der Eigenextinktion des Serums, die sich negativ bei niedrigen Farbstoffkonzentrationen auswirken können, weitgehend eliminiert. Deutliche Schwankungen der Serumeigenextinktion können bereits in einem kürzeren Zeitraum, wie einer Stunde, auftreten.

Um die bei den einzelnen Tieren vorliegenden Unterschiede der Serumeigenextinktion weitgehend zu eliminieren, wurden die Serumkonzentrationen nicht über eine Eichgerade, sondern soweit möglich, über Eigenstandardwerte ermittelt. Zu diesem Zweck wurde vor der Applikation der Testsubstanz Serum entnommen, und mit PSP auf eine Konzentration von 150 mcg/100 ml eingestellt. Aus Konzentration und Extinktion dieser Probe wurde dann der Eichfaktor ermittelt. Aus der Summe aller Eigeneich-

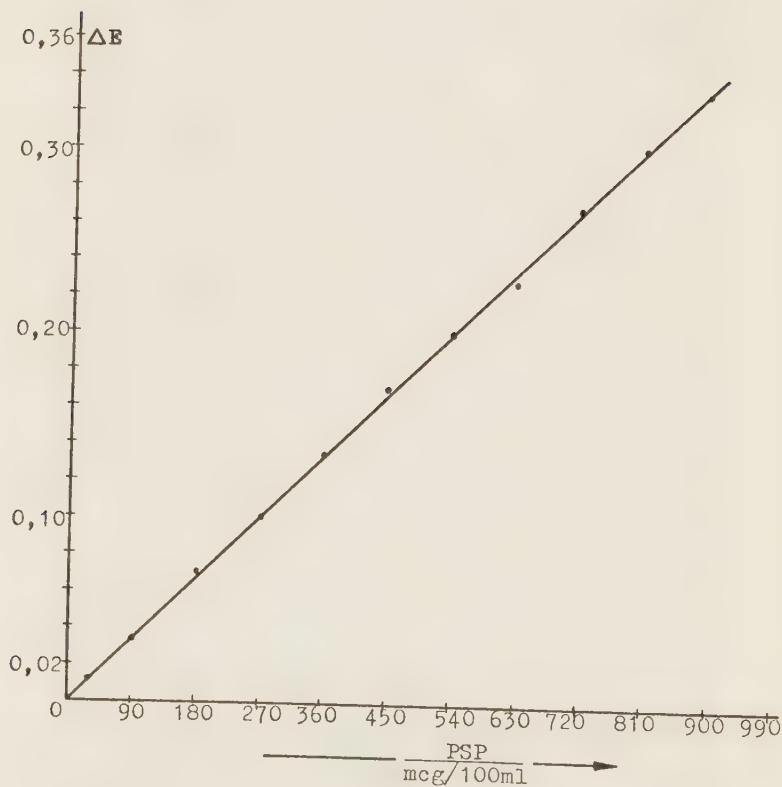


Abb.: 3 ΔE -Werte in Abhängigkeit von der Konzentration
 (Extinktion der alkalischen Serumprobe - Ex-
 tinktion der angesäuerten Serumprobe = ΔE)
 (Poolserum) Methode 2

faktoren ($n=63$) wurde ein mittlerer Eichfaktor von $2,411 \times 10^3$ errechnet. Der dazu gehörige Variationskoeffizient beträgt 2,64%.

Bei Hunden, bei denen nicht genügend Serum zur Erstellung eines Eigeneichfaktors vorlag, wurden die Serumkonzentrationen mit Hilfe des Mittelwertfaktors berechnet.

$$(2) \quad \Delta E \times F = \frac{\text{PSP-Konzentration in mcg/100 ml}}{\text{Serum}}$$

3.3.3. Fehler der Labormethode

Die Serumkonzentrationen wurden grundsätzlich in Form von Doppelbestimmungen ermittelt.

Aus der Abweichung von 64 Doppelbestimmungen wurde wie folgt:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (a_1 - a_2)}{2 n}$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$V = \frac{s}{\bar{x}}$$

ein mittlerer Fehler der Labormethode von $\pm 1\%$ (Variationskoeffizient) ermittelt. Der Variationskoeffizient der Eigenstandardwerte (150 mcg/100 ml) und der sich aus den Doppelbestimmungen ergebende mittlere Fehler der Labormethode stimmen somit gut überein.

3.4. Berechnung der indirekten PSP-Totalclearance

Für die Berechnung der Totalclearance wurden die Meßpunkte in einem semilogarithmischen Raster eingetragen und zwar auf der logarithmisch geteilten Ordinate die Plasmakonzentrationen und auf der arithmetisch unterteilten Abszisse die Zeiten.

Dabei ergab sich ein zweiphasiger Kurvenverlauf (Abb. 4). Der anfänglich steilere Abfall ist durch die initiale Verteilungsphase bedingt. Die flachere, zur Auswertung verwendbare Gerade entspricht bei Substanzen, die weitgehend durch die Nieren ausgeschieden werden, der renalen Elimination. Bei der graphischen Auswertung, wie sie in der vorliegenden Arbeit vorgenommen wurde, erhält man durch Extrapolation der entsprechenden Geraden bis auf den Zeitpunkt $t = 0$ die fiktive Anfangskonzentration y_0 , die zu diesem Zeitpunkt bestünde, wenn mit beendeter Injektion bereits ein Konzentrationsausgleich im Verteilungsraum vorhanden wäre. Applizierte Dosis geteilt durch fiktive Anfangskonzentration ergibt das Verteilungsvolumen der Testsubstanz.

$$V_0 = \frac{\text{Dosis}}{y_0}$$

Die biologische Halbwertszeit läßt sich der graphischen Darstellung entnehmen. Die zur weiteren Berechnung benötigte Eliminationskonstante k ist der abzulesenden HWZ umgekehrt proportional.

$$k = \frac{\ln 2}{\text{HWZ}}$$

Das Verteilungsvolumen multipliziert mit der Eliminationskonstanten ergibt das Clearancevolumen (ml/min).

$$C_{\text{indtot}} = k \times V_0$$

Zum besseren Vergleich wurden die errechneten Werte sowohl auf kg KGW, als auch auf die Körperoberfläche von einem m^2 bezogen. Zur Berechnung der KOF fand die MEEH'sche Formel (in BÄRISWYL, 1963) Anwendung

$$\begin{aligned} \text{KOF (m}^2\text{)} &= k \cdot \sqrt[3]{G^2} \\ k &= 0,107 \end{aligned}$$

Dabei ist 0,107 eine Konstante und G das Gewicht des Hundes in kg.

4. Ergebnisse und statistische Untersuchungen

Es wurden insgesamt 108 Versuche an 95 Hunden vorgenommen. 31 mal wurde die indirekte PSP-Totalclearance und 77 mal nur die Phenolrotkonzentration im Serum 60 Minuten post injectionem bestimmt. 10 Versuche konnten nicht ausgewertet werden, weil das Serum stark hämolytisch bzw. stark lipämisch war.

4.1. Totalclearance und Halbwertszeitbestimmung

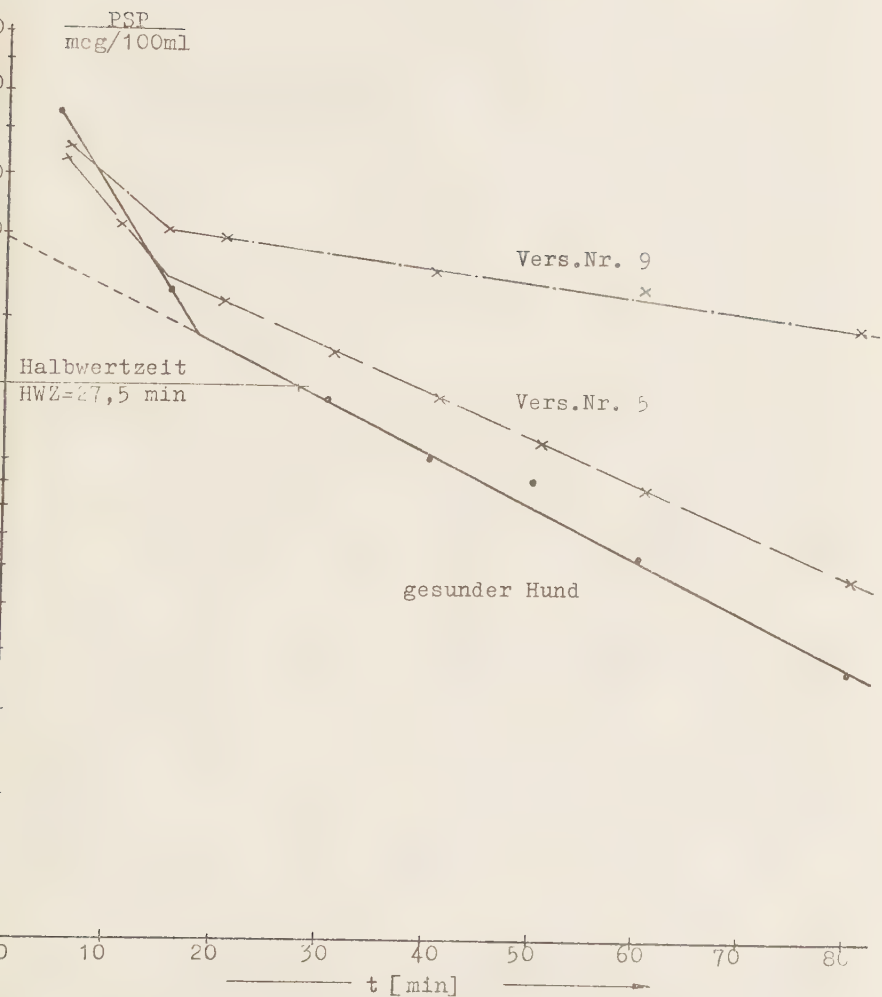
In der halblogarithmischen Darstellung ergab sich bei den Blutspiegelkurven ein zweiphasiger Verlauf, wobei in den ersten 15-20 Minuten die Konzentration sehr rasch absank, was der initialen Verteilungsphase entspricht. Dieser rasche Abfall wurde bei gesunden wie nierenkranken Hunden gefunden, wobei die Geraden bei den kranken Hunden einen weniger steilen Verlauf nahmen (Abbildung 4).

Zwischen der 20. und 80. Minute war der Konzentrationsabfall deutlich geringer. Zur Totalclearanceberechnung wurde nur die zweite, nach einer e-Funktion verlaufenden Gerade herangezogen. Die Steigung dieses Kurvenabschnittes zeigte deutliche Unterschiede zwischen gesunden und kranken Probanden.

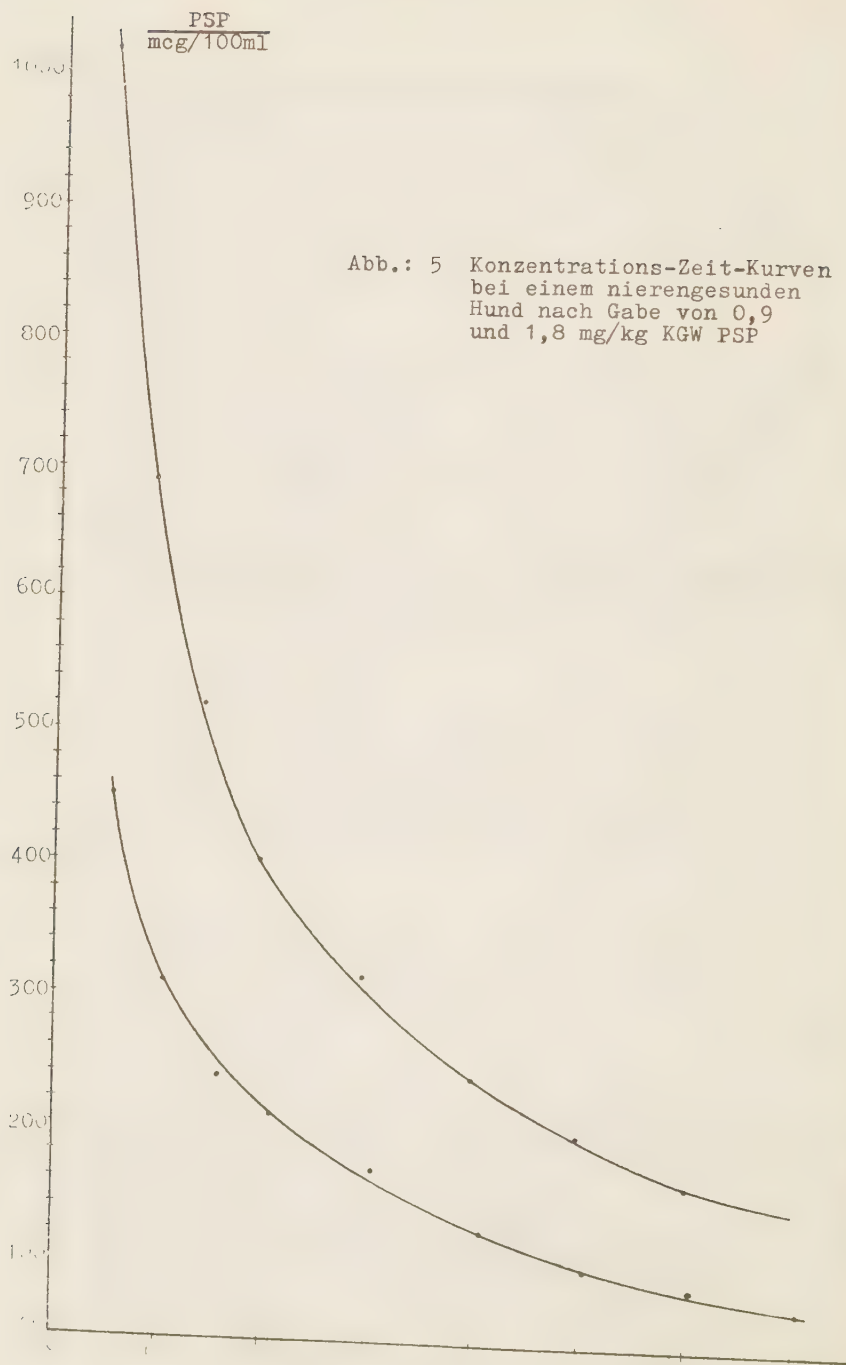
Während die Meßpunkte im ersten Teil der Kurve zum Teil stärker von der Kurve abwichen, streuten die Meßwerte im zweiten Kurvenabschnitt verhältnismäßig gering um ihre Ausgleichsgerade.

Um die mögliche Auswirkung einer erhöhten Dosis auf die Elimination zu prüfen, wurde bei einem Hund die Untersuchung mit doppelter Dosis wiederholt. Die dabei sich ergebenden Konzentrations-Zeit-Kurven sind in Abbildung 5 dargestellt.

Trotz der nahezu doppelten Serumkonzentration kam es zu keiner dosisabhängigen Veränderung der Farbstoffelimination, denn Halbwertszeit, Eliminations-



bb.: 4 Konzentrations-Zeit-Kurve bei normaler, gering vermin-
derter und deutlich eingeschränkter Nierenfunktion in
semilogarithmischer Darstellung



konstante und Clearancevolumen unterschieden sich in diesen beiden Versuchen kaum.

4.1.1. PSP-Totalclearance bei gesunden Hunden

Die sich bei der Totalclearanceberechnung ergebenden Werte - Halbwertszeit, Eliminationskonstante, Gesamtverteilungsvolumen - und Totalclearance sind für 21 nierengesund erscheinende Hunde in Tabelle 4 aufgeführt. Aus dem Gesamtkollektiv der Probanden heben sich die vier klinikeigenen Tiere deutlich ab. Da sich ihre Totalclearancewerte signifikant ($p < 0,01$) von den Werten der anderen Hunde unterscheiden (geprüft mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon) wurden sie nicht in die weitere statistische Auswertung einbezogen.

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die Schwankungsbereiche für Halbwertszeit, Eliminationskonstante, Verteilungsvolumen und Totalclearance aufgeführt, wobei die Totalclearance zum besseren Vergleich sowohl in ml/min/kg als auch in ml/min/m² angegeben ist.

	HWZ min	k-Wert %/min	Vertei- lungsvol. ml/kg	ind. Totalclearance ₂ ml/min/kg	ml/min/m ²
Mittel- werte	25,3	2,78	309,6	8,9	231,3
Standard- abweich	3,2	0,38	70,0	1,9	38,8
Schwank- bereiche	18,2 -30,2	2,29 -3,8	225,5 -463,9	6,2 -12,4	182,6 -313,4

Tab.: 1 Halbwertszeit, Eliminationskonstante Verteilungs-
volumen und Totalclearance bei 17 nierengesunden
Hunden verschiedenen Alters und Geschlechts.
Dosis: 0,9 mg/kg KGW PSP

Auf die Prüfung einer Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Werte wurde wegen der geringen Anzahl der untersuchten Probanden verzichtet.

4.1.2. PSP-Totalclearance bei nierenkranken Hunden

Ergänzend zum gesunden Kollektiv wurden bei zwei nierenkranken aber nicht niereninsuffizienten Tieren sowie bei fünf Hunden mit unterschiedlich ausgeprägter Niereninsuffizienz (kompensierte und dekomensierte Retention) Totalclearancebestimmungen vorgenommen. Die in dieser Gruppe ermittelten Clearancewerte schwankten zwischen 22,70 und 189,40 ml/min/m², wobei der niedrigste Wert einen Urämiker und der höchste einen Hund (Vers. Nr.8) mit fast überstandener akuter Nephritis betraf. Die in dieser Gruppe ermittelten Funktionswerte - Halbwertszeit, Eliminationskonstante, PSP-Gesamtverteilungsvolumen und indirekte Totalclearance - sind in Tabelle 5 aufgeführt und in Tabelle 8 den übrigen Befunden und, soweit vorhanden, auch den Ergebnissen der histologischen Nierenuntersuchung gegenübergestellt. Dabei zeigt sich eine verhältnismäßig gute Übereinstimmung der Testergebnisse mit den klinischen sowie morphologischen Befunden, obwohl die Totalclearance wesentlich besser zur Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion geeignet ist, als der Serumharnstoff (Abb. 6). Dies zeigte sich besonders an dem Hund mit einer fast überstandenen akuten Nephritis (Vers. Nr.8), dessen Clearancevolumen, trotz eines Harnstoffs von 91 mg/100 ml am Untersuchungstag, bereits einen fast normalen Wert von 189,40 ml/min/m² aufwies. Der Serumharnstoff sowie alle übrigen klinischen Befunde normalisierten sich anschließend innerhalb weniger Tage. Dagegen mußten die Hunde mit stark erniedrigten Clearancewerten innerhalb eines kurzen Zeitraumes (zwei Wochen bis

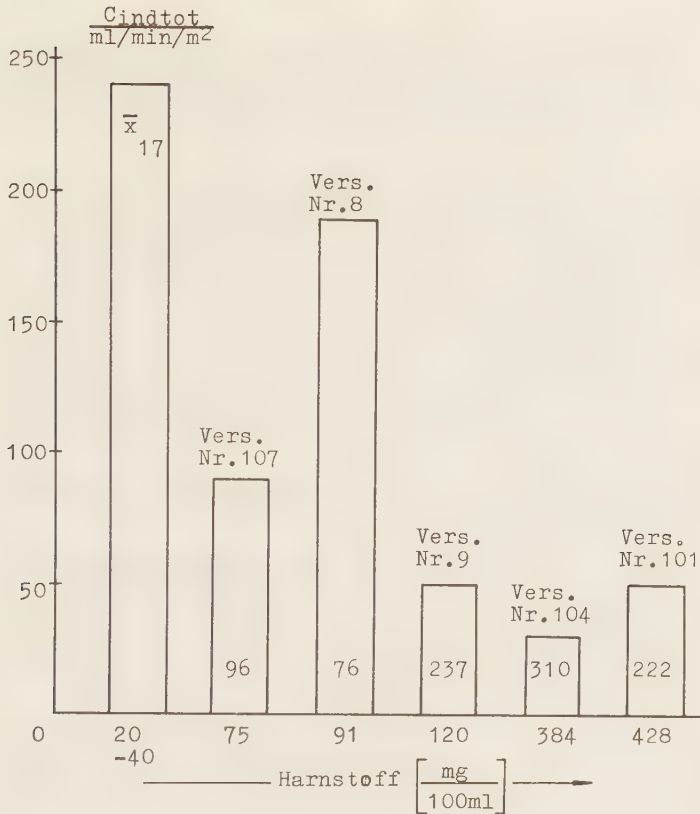


Abb.: 6 Die Totalclearance und der PSP/60'-Wert (mcg/100ml, Ziffern innerhalb der Säulen) aufgetragen über den am Untersuchungstag ermittelten Harnstoffkonzentrationen. Die erste Säule stellt das mittlere Clearancevolumen bei gesunden Hunden dar.

vier Monate) wegen zunehmender Verschlechterung ihres Zustandes und aller klinischen Befunde eingeschläfert werden.

In der graphischen Darstellung (Abb. 6) wurden die Clearancewerte sowie die dazugehörigen PSP-60-Minuten-Werte über den am gleichen Tag ermittelten Serumharnstoffkonzentrationen aufgetragen und dem gesunden Kollektiv gegenüber gestellt. Dabei zeigte sich, abgesehen von Vers. Nr.8 und 101, eine recht gute Übereinstimmung zwischen dem Grad der Harnstoffretention und der Erniedrigung der Clearancewerte.

4.2. Die PSP-Konzentration 60 Minuten post injectionem (PSP/60')

Ähnlich den Ergebnissen von OFFERMANN (1968) und SCHWARTZKOPFF (1969) beim Menschen, folgt aus den vorliegenden Untersuchungen beim Hund, daß die nach 60 Minuten post injectionem noch vorhandene Farbstoffkonzentration zur Beurteilung der jeweiligen Nierenfunktion herangezogen werden kann. Anhand der für die Bestimmung der Totalclearances aufgestellten Serumkonzentrationskurven (Abb. 4) zeigte sich, daß nach 60 Minuten die Konzentrationen soweit abgefallen waren, daß geringe Abweichungen vom exakten 60-Minuten-Intervall das Untersuchungsergebnis nicht mehr wesentlich beeinflussen. Andererseits war die Konzentration bei der gewählten Dosierung noch hoch genug, um sich mit hinreichender Genauigkeit nachweisen zu lassen. Dazu war der Unterschied zwischen nierengesunden und nierenkranken Tieren noch ausreichend groß gegenüber den methodischen und biologischen Schwankungen.

Wiederholungsuntersuchungen ergaben für die PSP-Konzentration 60-Minuten post injectionem gut

reproduzierbare Ergebnisse (Tab. 2), obgleich der Zeitraum zwischen den Funktionsproben drei Tage bis sechs Monate umfaßte.

Vers. Nr.	Hd. Nr.	Datum	60-Minuten-Wert
5	5	2.9.70	84 mcg/100 ml
48	5	13.2.71	85 mcg/100 ml
49	5	18.2.71	85 mcg/100 ml
6	6	9.9.70	67 mcg/100 ml
44	6	11.1.71	66 mcg/100 ml
45	6	14.1.71	65 mcg/100 ml
11	11	9.9.70	70 mcg/100 ml
46	11	12.1.71	78 mcg/100 ml
47	11	15.1.71	73 mcg/100 ml

Tab.: 2 Wiederholungsuntersuchungen der 60-Minuten-Werte bei drei Hunden.

4.2.1. PSP/60' bei gesunden Hunden

Bei 56 nierengesunden Hunden wurde die Phenolrotkonzentration 60 Minuten post injectionem bestimmt. Für 17 dieser Hunde liegen auch Konzentrations-Zeit-Kurven vor.

Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein Mittelwert von $54,60 \pm 12,90$ mcg/100 ml.

Um eine mögliche Altersabhängigkeit aufzuzeigen, wurden folgende Altersklassen gebildet:

1. bis 1/2 Jahr einschließlich
2. >1/2 bis <4 Jahre

3. 4 bis 8 Jahre einschließlich

4. ältere Hunde

und die für die einzelnen Klassen berechneten Mittelwerte und Standardabweichungen in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Einzelwerte sind in Tabelle 6a, b, c, d aufgeführt.

Die Signifikanzprüfung wurde mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon (WEBER, 1967) durchgeführt. Dabei ergab sich, daß Hunde bis einschließlich 1/2 Jahr höhere Farbstoffkonzentrationen als über 1/2 bis vierjährige aufwiesen ($p < 0,05$). Die letztgenannte Gruppe zeigte die niedrigsten Werte und unterschied sich signifikant von den vier-bis einschließlich achtjährigen Hunden ($p < 0,01$). Die höchsten Konzentrationen wies die letzte Gruppe auf und unterschied sich deutlich von der unter ihr liegenden Altersklasse ($p < 0,01$). Bei der geringen Anzahl der in dieser Altersklasse untersuchten Tiere kann dieses Ergebnis jedoch nicht unbedingt verallgemeinert werden.

Die Häufigkeitsverteilung wurde mit einer Klassenbreite von 10 mcg/100 ml Serum in vier, den Altersklassen entsprechenden Kollektiven dargestellt (Abb. 7). In der am stärksten besetzten Gruppe ergab sich eine nahezu symmetrische Verteilung.

PSP-60' Wert mcg/100 ml	bis 1/2 J. einschl.	> 1/2 - < 4J.	4-8J. einschl.	Ältere Hunde
Mittelwert	53,5	46,6	53,9	71,6
Standard- ± abweich	8,9	12,6	9,7	1,1
Anzahl d. Untersuch.	10	20	22	4

Tab.: 3 Abhängigkeit des PSP-60'-Wertes vom Lebensalter bei 56 nierengesunden Hunden.

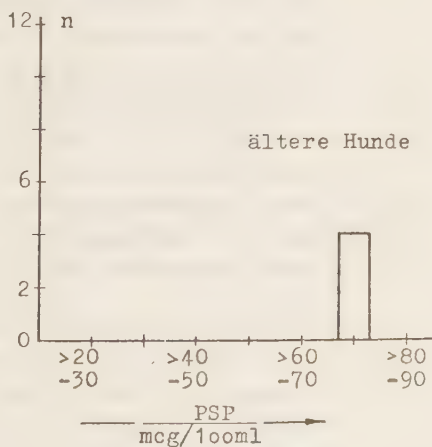
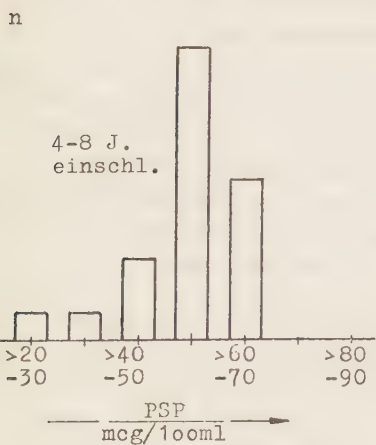
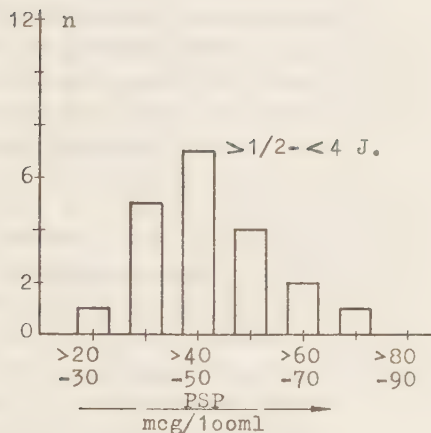
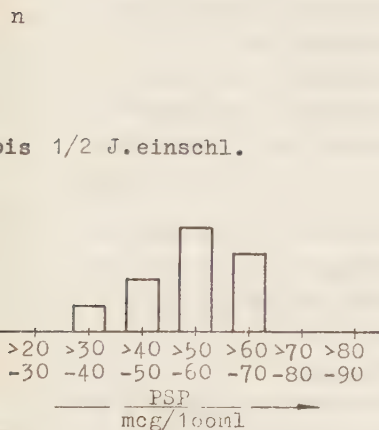


Abb.: 7 Häufigkeitsverteilung des PSP-60-Minuten-Wertes bei 56 klinisch gesunden Hunden verschiedener Altersklassen

4.2.2. PSP/60' bei nierenkranken Hunden

Entsprechend den vorliegenden klinischen Befunden und Laboruntersuchungen wurden die kranken Hunde in vier Krankheitsgruppen eingeteilt und in den Tabellen 7 bis 10 zusammengestellt. Die Tabellen enthalten neben den entsprechenden Funktionswerten die Laborergebnisse, Bemerkungen zum Krankheitsverlauf und soweit vorhanden histologische Befunde.

Gruppe 1 (Tab. 7) umfaßt 10 Hunde verschiedenen Alters die pathologische Harnbefunde mit und ohne Proteinurie bei nicht erhöhten Serumharnstoffwerten aufwiesen. In sieben Fällen handelte es sich um Hunde mit ungestörtem Allgemeinbefinden, die zu Normwertuntersuchungen herangezogen werden sollten, und deren Anamnese auf keine Nierenerkrankung hinwies. Die pathologischen Harnbefunde wurden zufällig bei der Laboruntersuchung festgestellt. Die PSP-60-Minuten-Werte schwankten zwischen 41 und 92 mcg/100 ml. Bei fünf Hunden zeichnete sich im Serum eine Tendenz zur Farbstofferrhöhung ab. Die Werte lagen bei diesen Hunden außerhalb des zweifachen Signabereiches der jeweiligen Altersklasse. In den übrigen fünf Fällen war trotz eines pathologischen Harnsediments noch keine verzögerte Ausscheidung feststellbar.

In die zweite Gruppe (Tab. 8) wurden sieben Hunde mit erhöhten Harnstoffwerten (kompensierte und de-kompensierte Retentionen) eingeordnet. Bei fünf Tieren wurde auch die Totalclearance bestimmt. Der Harnstoffgehalt lag zwischen 75 und 840 mg/100 ml. Die dazugehörigen Farbstoffkonzentrationen beliefen sich auf Werte von 76 bis 500 mcg/100 ml. Bei einem Hund nach fast überstandener akuter Nephritis wies auch das Ergebnis des i.v. Phenolrottestes einen

nur knapp über dem zweifachen Sigmabereich liegenden Wert auf. Die fünf Tiere mit den höchsten Farbstoffkonzentrationen wurden wegen Verschlechterung ihres Befindens innerhalb eines kurzen Zeitraumes eingeschläfert. Die Ergebnisse der histologischen Nierenuntersuchung, die in vier Fällen vorgenommen werden konnte, stimmten gut mit dem Ausfall der Probe überein.

Die dritte Gruppe (Tab. 9) enthält sechs Hunde, bei denen die Art der Erkrankung eine Mitbeteiligung der Niere vermuten ließ. Es handelte sich im einzelnen um folgende Fälle:

1. Zwei Hunde mit einseitiger Nierenexstirpation
2. Pyometraverdacht
3. Ungeklärte Polydipsie und Polyurie
4. Harnröhren- und Blasensteine
5. Leukoseverdacht

Nur bei einem einseitig nephrektomierten Hund wich die Serumkonzentration vom Normalwert ab.

Interessehalber wurden noch zwei weitere Hunde untersucht, bei denen keine Hinweise auf eine Nierenerkrankung vorlagen, die aber pathologische Leberbefunde aufwiesen. Der PSP-60-Minuten Wert fiel in beiden Fällen normal aus.

5. Diskussion

Der intravenöse PSP-Test bietet gegenüber der PSP-Probe in der Modifikation nach MOELLER und BEDÖ (1952) einige Vorteile. Er erfordert weder Hydrierung des Patienten vor Beginn der Untersuchung noch Katheterisierung und Spülung der Blase. Zur Bestimmung des PSP-60-Minuten-Wertes sind nur zwei Venenpunktionen notwendig. Für den Test brauchen die Hunde weder sediert noch ausgebunden zu werden.

Der Fehler der Labormethode ist sehr gering. Der Variationskoeffizient der Eigenstandardwerte beträgt $\pm 2,64\%$ und der sich aus den 64 Doppelbestimmungen ergebende mittlere Fehler $\pm 1\%$ (Variationskoeffizient). Da auch die Wiederholungsuntersuchungen eine gute Reproduzierbarkeit zeigen, und die Ergebnisse nur gering voneinander abweichen, kann dieser Test für Verlaufsuntersuchungen als geeignet angesehen werden. Zur statistischen Absicherung dieser Aussage müßte an einem größeren Kollektiv mit Hilfe einer Varianzkomponentenanalyse die Größe der biologischen Schwankung zwischen den einzelnen Tieren, innerhalb einer Altersklasse, mit der Größe der individuellen biologischen Schwankung einschließlich des methodischen Fehlers verglichen werden.

Zu Untersuchung sollen nur nüchterne Hunde, die mindestens 12 Stunden nicht gefressen haben, herangezogen werden, da einmal die Nierenfunktion von der Futteraufnahme abhängig ist und zum anderen ein lipämisches Serum das Untersuchungsergebnis verfälschen kann. Auch hämolytisches Serum muß verworfen werden. In Abbildung 8 ist die durch lipämisches Serum hervorgerufenen Verfälschung der Konzentrationen, bei Verwendung des mittleren Eichstandards, dargestellt. Gegenüber der Berechnung mit einem eigenen Eichfaktor ergaben sich etwa 19% niedrigere Werte.

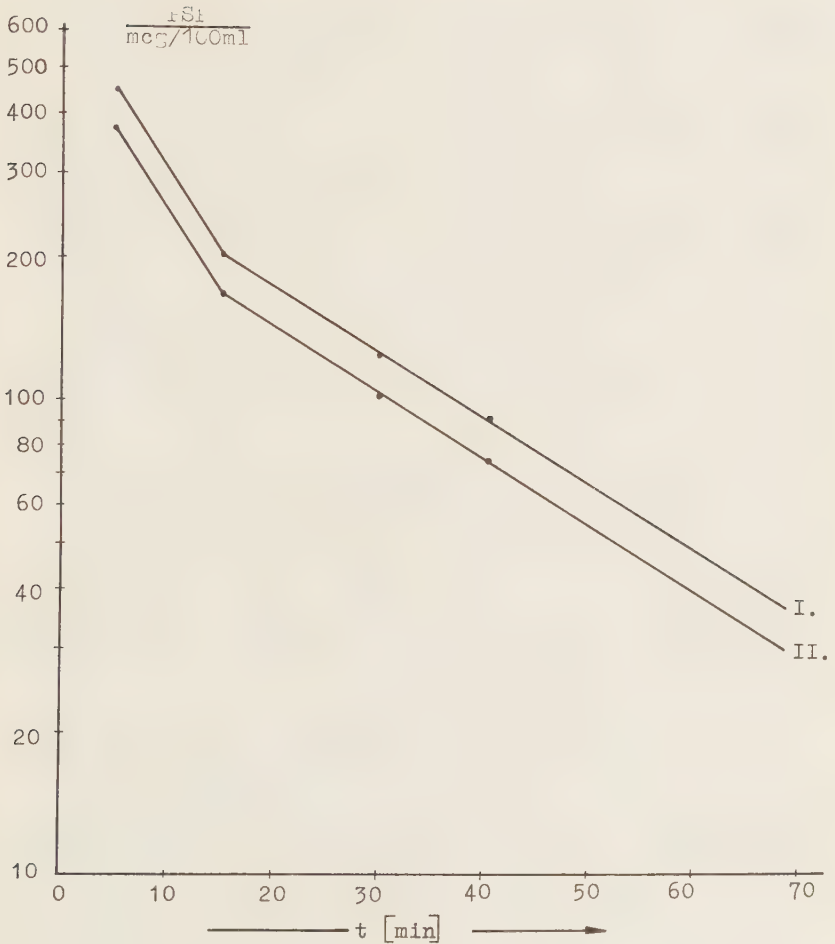


Abb.: 8 Konzentrations-Zeit-Kurven eines gesunden Hundes mit lipämischem Serum
I. Berechnung der Serumkonzentrationen mit dem mittleren Eichfaktor $2,411 \times 10^3$
II. Berechnung der Serumkonzentrationen mit dem Eigenstandard $1,980 \times 10^3$

Um den Farbstoff auch nach abgeschlossener Verteilung in genügender Genauigkeit im Serum nachweisen zu können, sind für den i.v. PSP-Test höhere Dosen notwendig. Nach den Untersuchungen von GOLDRING et al. (1936), SMITH et al. (1938) sowie HEIDLAND et al. (1967) sollte die Farbstoffkonzentration im Serum in einem Bereich zwischen 0,1-0,8 mg/100 ml liegen. Beim Hund sind Konzentrationen über 1,5 mg/100 ml Serum zu vermeiden, da sonst durch self-depression (SHANNON, 1935) die prozentuale PSP-Ausscheidung herabgesetzt ist, und die Totalclearance zu klein bemessen wird. Legt man das von TRAUTVETTER (1966) mit Hilfe der Evans Blau Methode gefundene Plasmavolumen beim Hund der Berechnung der initialen PSP-Konzentration im Serum zu Grunde, ergeben sich bei Gaben von 1-3 mg/kg KGW, wie sie SCHWARTZKOPFF (1969) für den Menschen angibt, Plasmakonzentrationen von 2,1-6,4 mg/100 ml. Da das Plasmavolumen aber nicht der alleinige Verteilungsraum ist, und der Farbstoff sich nach der i.v. Injektion sehr rasch in einem zunehmend größeren Raum verteilt (UHLMANN, 1955), können Farbstoffdosen dieser Größenordnung verwendet werden, ohne daß die Phenolrotkonzentration im Serum den zur self-depression führenden Konzentrationswert von 1,5 mg/100 ml überschreitet.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde, bis auf zwei Fälle, mit einer Dosierung von 0,9 mg/kg KGW gearbeitet, da uns anfangs nur die 0,06%ige Lösung der Firma MERCK, Darmstadt zur Verfügung stand, und ein zu großes Injektionsvolumen bei schweren Hunden vermieden werden sollte. Bei einem Hund, bei dem die Untersuchung mit doppelter Dosis wiederholt wurde, unterschieden sich HWZ und Totalclearance kaum voneinander. Daher scheinen die mit den verwendeten Dosierungen erreichten Serumkonzentrationen, zum mindesten bei gesunden Hunden, noch unter dem self-depression limit zu liegen.

Zur genaueren Beurteilung der Nierenfunktion ist die indirekte Totalclearance besser geeignet, als die alleinige Bestimmung

nur einer Serumkonzentration. Die Ermittlung der Total-clearance ist nur möglich, wenn sich ein Farbstoff nach der intravenösen Applikation sehr rasch im Körper verteilt, wie es beim PSP der Fall ist (OLIVET und PRÜFER, 1928; SCHWARTZKOPFF, 1969). Die Verteilung zwischen Plasma und extravasalem Flüssigkeitsraum kann nach 15-20 Minuten als abgeschlossen angesehen werden. Die Berechnung des PSP-Gesamtverteilungsvolumens sollte jedoch nicht vor dieser Zeit erfolgen, da sonst, bei noch nicht abgeschlossener Verteilung, zu kleine Volumina und zu geringe Halbwertszeiten für die Ausscheidung ermittelt werden. HORVATH und KARSAI (1962) fanden bei gesunden Hunden eine mittlere Halbwertszeit von 18,0 Minuten, während in der vorliegenden Arbeit Halbwertszeiten von $25,3 \pm 3,2$ Minuten bestimmt wurden. Neben HORVATH und KARSAI (1962) halten auch DOST (1953) und HAND (1953) die biologische Halbwertszeit zur Beurteilung der Nierenfunktion für geeignet. Voraussetzung ist, daß die extrarenale Ausscheidung konstant ist.

Da PSP-Clearanceuntersuchungen am Hund meist nur für spezielle Fragestellungen oder an narkotisierten Tieren durchgeführt wurden, finden sich im Schrifttum kaum vergleichbare Daten für unsere Normalwerte. So gibt beispielsweise SHANNON (1935) eine um das 1,7-fach höhere PSP-Clearance als die Inulin-Clearance an, macht aber keine detaillierten Angaben. In den eigenen Versuchen wurde bei 17 gesunden Hunden (11 Rüden und sechs Hündinnen) verschiedenen Alters bei einer Dosis von 0,9 mg/kg KGW eine mittlere Total-clearance von $231,30 \pm 38,80$ ml/min/m² gefunden (Tab. 4).

Während jedoch den Patientenhunden, solange sie in der Klinik eingestellt waren, uneingeschränkt Wasser zur Verfügung stand, konnten die vier untersuchten klinikeigenen Hunde nur zweimal pro Tag, während des Aufenthaltes im

Auslauf, Wasser zu sich nehmen, so daß ihre Harne im Untersuchungszeitraum zumeist sehr hochgestellt waren. Der signifikante Unterschied ($p < 0,01$) der Totalclearancewerte dieser Hunde von $170,10 \pm 16,90 \text{ ml/min/m}^2$ zu den Ergebnissen der 17 Patientenhunde könnte darin eine Erklärung finden, zumal die klinikeigenen Hunde in anderen, einige Zeit zurückliegenden Clearanceuntersuchungen, normale Nierenfunktionswerte aufwiesen. Dagegen konnte KRAUSE (1970) in seinen Untersuchungen an gesunden Hunden keine Abhängigkeit der PSP-Exkretion von der Diurese feststellen. Andererseits könnte als Ursache für die erniedrigten Clearancewerte auch eine latente Harnwegsinfektion in Frage kommen, die als Folgeerscheinung des häufigen Katheterisierens dieser Versuchstiere eingetreten ist.

Im vorliegenden Material ergab sich für fünf niereninsuffiziente Patienten nicht nur eine gute Übereinstimmung der Totalclearance mit der intravenösen Phenolrotprobe (60'-Wert), sondern auch eine gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Funktionsprüfungen mit den übrigen Labor- sowie klinischen und morphologischen Befunden. Der in zwei Fällen erhobene Totalclearancewert entsprach allerdings nicht den übrigen Ergebnissen. Der Hund mit einer fast überstandenen akuten Nephritis (Vers. Nr.8) zeigte, trotz eines Harnstoffs von 91 mg/100 ml am Untersuchungstag, einen fast normalen Clearancewert von $189,40 \text{ ml/min/m}^2$. Der die Vers. Nr.101 betreffende Hund mit einer Harnstoffretention von 428 mg/100 ml wies eine relativ hohe Totalclearance von 51 ml/min/m^2 auf. Bei der nur wenige Tage später durchgeführten PAH- und Inulinbestimmung ergaben sich um ein Vielfaches niedrigere Funktionswerte. Der Hund mußte wenige Tage später wegen schwerer urämischer Symptome getötet werden. Da HÖFFLER et al. (1968) in ihrer Arbeit eine Erniedrigung des Gesamteiweißes auf $5,5 \text{ g/100 ml}$ als Grenzwert angeben, unter dem mit einem falsch-negativen Ausfall der i.v. PSP-Probe gerechnet werden muß, könnte bei diesem Hund das erniedrigte Gesamteiweiß auf $5,09 \text{ g/100 ml}$ den relativ hohen Clearancewert mitbedingen.

Zur Prüfung, ob gegenüber der Totalclearance auch die alleinige Messung der PSP-Konzentration nach einer bestimmten Zeit eine Beurteilung der Nierenfunktion ermöglicht, mußte zuerst ein geeigneter Abnahmezeitpunkt gefunden werden. Theoretisch kam jeder Zeitpunkt zwischen der 20. und 80. Minute in Frage, sofern folgende drei Forderungen erfüllt wurden:

1. Zeitfehler von 1-2 Minuten bei der Blutentnahme, wie sie bei der routinemäßigen Durchführung des Testes häufig unvermeidbar sind, mußten vernachlässigt werden können.
2. Der Serumspiegel mußte sich hinreichend genau bestimmen lassen.
3. Zum gewählten Zeitpunkt mußte sich die Serumkonzentration bei nierengesunden Hunden genügend von den Werten bei nierenkranken Tieren unterscheiden.

Der 60-Minuten-Zeitpunkt wurde als zweckmäßigste Abnahmezeit angesehen, da er den oben angeführten Forderungen genügt. Die Wahl geschah außerdem in Anlehnung an die Arbeiten von HÖFFLER et al. (1968), OFFERMANN (1968) und SCHWARTZKOPFF (1969), die sich für den gleichen Zeitpunkt entschieden.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine recht gute Übereinstimmung der Ergebnisse der i.v. PSP-Probe (60'-Wert) mit der simultan bestimmten PSP-Clearance (Abb. 9). Es ist deshalb möglich, die Nierenfunktion durch Messung der PSP-Serumkonzentration 60 Minuten post injectionem zu beurteilen. Es muß aber betont werden, daß die indirekten Totalclearance gegenüber der einfachen Plasmaspiegelbestimmung eine größere Aussagekraft über die Nierenfunktion besitzt.

Der PSP-60-Minuten-Wert nierengesunder Hunde zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Lebensalter, die bei der Beurteilung des Testergebnisses berücksichtigt werden muß (Abb. 10). Sie ist auf die altersphysiologische Abnahme

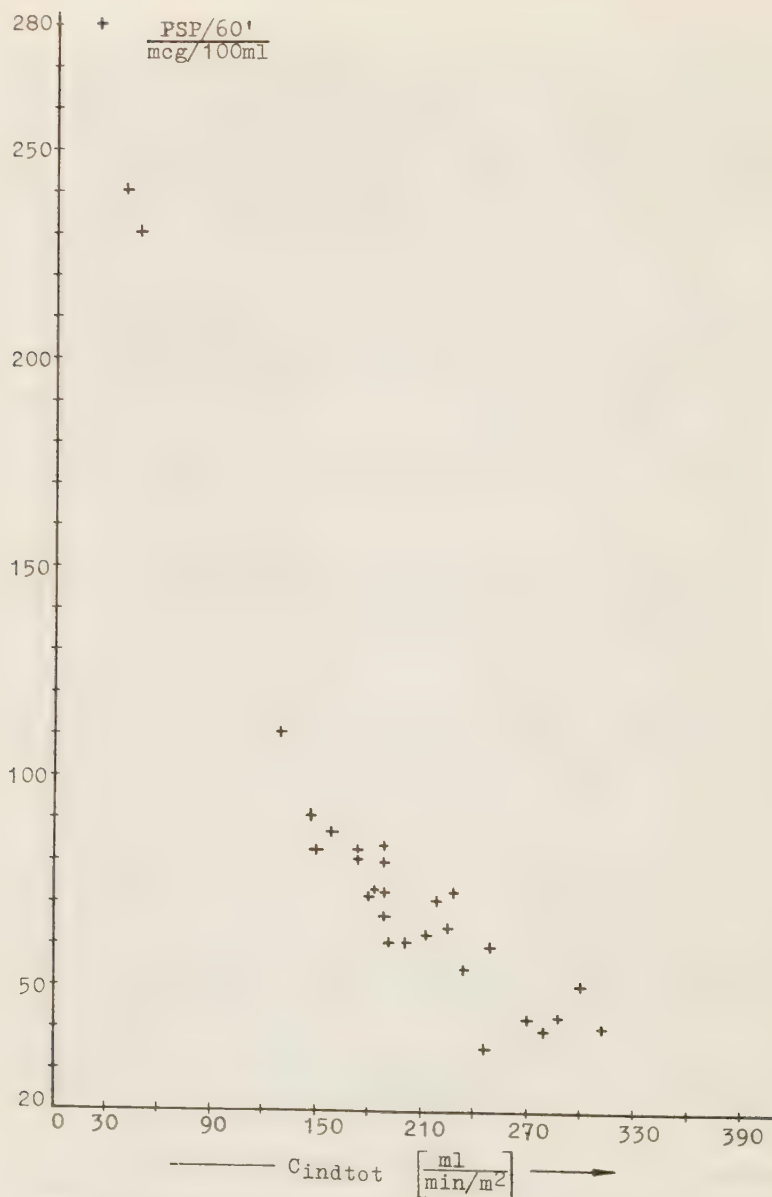
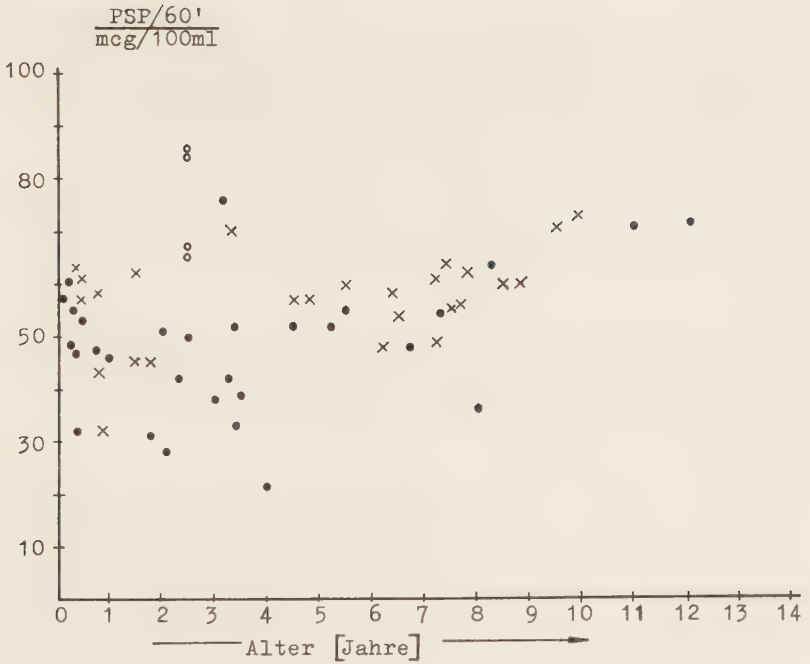


Abb.: 9 Beziehung zwischen indirekter PSP-Totalclearance und PSP-60-Minuten-Wert (Anzahl der Fälle $n = 29$)



des funktionellen Nierenparenchyms zurückzuführen (MOELLER, 1960). MOELLER fand beim Menschen eine lineare Beziehung zwischen der PSP-Ausscheidung und dem Nierengewicht.

Der i.v. PSP-Test wurde auch an 19 Hunden mit klinischen Erscheinungen einer Nierenerkrankung sowie an sechs Hunden, bei denen dem Vorbericht oder der Grundkrankheit nach eine Mitbeteiligung der Nieren erwogen wurde, durchgeführt. Bei 10 Hunden mit pathologischem Harnsediment mit und ohne Proteinurie bei normalem Serumharnstoffgehalt war der 60-Minuten-Wert in fünf Fällen erhöht, so daß bereits eine beginnende Funktionsminderung angenommen werden konnte (Tab. 7).

Bei sieben Hunden mit erhöhten Serumharnstoffwerten zeigte sich die i.v. PSP-Probe wesentlich besser zur Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion geeignet, als der Serumharnstoffwert (Abb. 6).

Bei sechs Hunden, bei denen eine renale Krankheitsbeteiligung von der Anamnese bzw. der Grunderkrankung her, möglich gewesen wäre, wurde nur in einem Fall eine erhöhte Serumkonzentration 60 Minuten post injectionem festgestellt. In den anderen Fällen konnte eine Miterkrankung der Niere mit dem i.v. PSP-Test weitgehend ausgeschlossen werden (Tab. 9).

Der diagnostische Wert der Phenolrotprobe in der Modifikation nach MOELLER und BEDÖ (1952) ist in der humanmedizinischen Literatur umstritten (RAUSCH-STROOMANN et al., 1959; LINNEWEH, 1957; MOELLER, 1959; KLEINSCHMIDT und KRAFFT, 1959; SARRE, 1967). Die Gruppen 1 bis 3 der untersuchten Patienten zeigen, daß sich sowohl schwere wie aber auch leichte Fälle einer renalen Funktionsminderung mit dem intravenösen PSP-Test aufdecken lassen.

Da aber beim Hund der filtrierte PSP-Anteil stärker in die Gesamtelimination eingeht als beim Menschen (SHANNON, 1935), dürften mit diesem Test geringe tubuläre Sekretionsminderungen kaum aufzudecken sein.

Der i.v. PSP-Test ist als leicht durchführbarer Suchtest zu empfehlen. Zur quantitativen Beurteilung der Nierenfunktion sind jedoch exaktere Funktionsprüfungen notwendig.

6. Zusammenfassung

An 60 gesunden und 25 kranken Hunden verschiedenen Alters und Geschlechts wurde, ohne besondere Vorbereitung der Tiere ein intravenöser Phenolrottest durchgeführt.

Es wurde eine Dosis von 0,9 mg/kg KGW i.v. injiziert und die Farbstoffkonzentration 60 Minuten post injectionem im Serum bestimmt. Bei einigen Hunden wurde zusätzlich die indirekte Totalclearance ermittelt.

Die Bestimmung des PSP-Gehalts im Serum erfolgte mit Hilfe der von MAROWSKI mitgeteilten Methode.

Beim i.v. PSP-Test ergab sich eine deutliche Abhängigkeit der Phenolrotausscheidung vom Alter.

Bei Hunden bis einschließlich 1/2 Jahr wurden 60 Minuten post injectionem

	$53,5 \pm 8,9$ mcg/100 ml	n = 10
bei Hunden über einem 1/2 bis unter 4 Jahren		
	$46,6 \pm 12,6$ mcg/100 ml	n = 20
bei Hunden von 4 bis einschließlich 8 Jahren		
	$53,9 \pm 9,7$ mcg/100 ml	n = 22
bei älteren Hunden		
	$71,6 \pm 1,1$ mcg/100 ml	n = 4
im Serum gefunden.		

Der Farbstoff wurde mit einer Halbwertszeit von $25,3 \pm 3,2$ Minuten bzw., einer Eliminationsrate von $2,78 \pm 0,38\%/min$ aus der Blutbahn eliminiert. Die mittlere Totalclearance betrug $231,30 \pm 38,80$ ml/min/m².

In den vorliegenden Untersuchungen zeigten die Ergebnisse des i.v. PSP-Tests eine recht gute Übereinstimmung mit den übrigen Befunden. Mit diesem einfachen Untersuchungsverfahren lassen sich renale Funktionsminderungen bereits vor Auftreten von Insuffizienzerscheinungen aufdecken.

7. Anhang

Protokoll des Versuches 5

Hund 5, Schäferhundbastard, 2 1/2 Jahre, Hündin, 20,1 kg

9⁰⁰ - 10²²

Versuchsdauer

t₀

Applikationszeitpunkt (0,9 mg/kg KGW entsprechend 30,10 ml 0,06%iges PSP)

(Vor Applikation wurde Blut zur Erstellung eines Eigenfaktors entnommen. Die weiteren Blutabnahmen erfolgten aus der contralateralen Vena cephalica antebrachii)

t (min) Entnahme- zeiten	Extinktion	$\frac{1}{2}$	E _{alk.}	E _{sauer}	E _a - E _s	$\frac{y}{100 \text{ ml}}$
5,50	"		0,252 0,255	0,074 0,075	0,178 0,180	433,4
10,75	"		0,204 0,204	0,074 0,074	0,130 0,130	314,3
20,50	"		0,165 0,165	0,075 0,074	0,090 0,091	218,8
30,75	"		0,134 0,134	0,063 0,064	0,071 0,070	170,4
41	"		0,134	0,076	0,058	139,0
50,75	"		0,125 0,126	0,078 0,080	0,047 0,046	112,4
60,75	"		0,090 0,091	0,053 0,054	0,037 0,037	89,6
70,75	"		0,090 0,090	0,055 0,055	0,035 0,035	84,6
80,50	"		0,066 0,067	0,042 0,043	0,024 0,024	58,0

Eichfaktor : 2,418 x 10³ PSP-Dosis : 0,9 mg/kg
aus Diagramm

y₀ : 340 mcg/100 ml

HWZ : 31,62 min

C_{indtot} = $\frac{D \ln 2}{y_0 \text{ HWZ}} \cdot 100$ = 116,60 ml/min
= 147,20 ml/min/m²

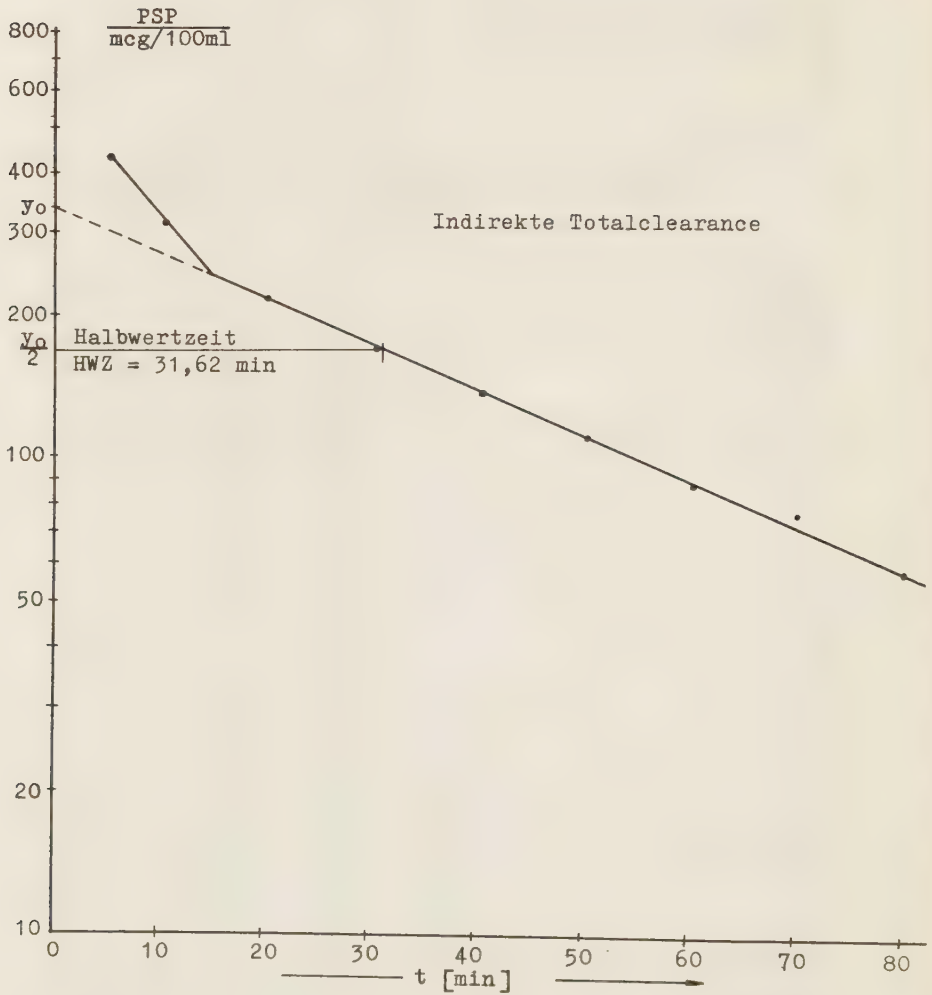


Abb.: 11 Serum-Konzentrations-Kurve zum Versuch 5
(Hund Nr. 5)

Verzeichnis der im Text verwandten Symbole

$(a_1 - a_2)$	= Differenz der Doppelbestimmung
C_{indtot}	= indirekte Totalclearance
D	= Dosis
E	= Extinktion
E_L	= Extinktion des Leerwertes
E_V	= Extinktion des Vollwertes
E_a	= Extinktion der alkalisierten Serumprobe
E_s	= Extinktion der angesäuerten Serumprobe
HWZ	= Halbwertszeit
k	= Eliminationskonstante
mcg	= Mikrogramm = 10^{-6} g (Gramm)
n	= Anzahl
O	= Oberfläche
PSP/60'	= PSP-Serumkonzentration 60 Minuten post injectionem
t	= Zeit in Minuten
s	= Standardabweichung
s^2	= Quadrat der Standardabweichung
v	= Variationskoeffizient
V_o	= Verteilungsvolumen
$\bar{x}$	= arithmetisches Mittel
y	= Konzentration im Serum
y_o	= Konzentration im Serum zum Zeitpunkt 0

Vers. Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	Gew. kg	Oberz fl.m ²	-60' Wert mcg/100ml	HWZ min
1	Setter	1,00	w	31,5	1,0687	57,9	21,75
7	SH	11,00	m	40,8	1,2690	70,8	29,25
13	Beagle	3,75	m	23,8	0,8866	66,6	22,50
14	Beagle	4,00	m	23,5	0,8791	39,6	24,75
15	SH	7,00	w	30,5	1,0460	64,6	27,87
16	Cocker	8,00	w	16,1	0,6832	60,2	30,25
18	SH-Bast.	9,00	w	21,1	0,8182	70,6	29,00
25	SH	3,00	m	34,7	1,1400	76,2	28,75
30	Boxer	0,43	m	16,5	0,6945	60,2	27,00
34	SH	6,00	w	28,9	1,0091	58,6	24,75
43	Setter	1,50	w	31,0	1,0596	73,8	26,00
55	Jagdhund	3,00	m	28,7	1,0044	52,3	22,75
92	SH	12,00	m	42,5	1,3049	72,3	24,25
100	Bullterr.	3,00	m	18,2	0,7414	33,7	18,25
102	I.Terrier	2,00	m	14,0	0,6224	38,6	26,00
103	SH	2,50	m	32,0	1,0800	51,2	22,50
108	Beagle	2,00	m	14,7	0,7001	41,8	24,50

Mittelwert	4,70	26,4	0,9416	58,20	25,30
Standard- abweichung $\pm$	3,50	8,8	0,2088	13,40	3,20

Versuchshunde

4	SH-Bast.	2,50	w	23,0	0,8741	85,6	30,50
5	SH-Bast.	2,50	w	20,1	0,7921	84,4	31,62
6	SH-Bast.	2,50	w	21,9	0,8387	66,9	28,75
11	SH-Bast.	2,50	w	19,0	0,7630	65,4	27,50
71*	SH-Bast.	3,00	w	22,0	0,8413	164,8	36,25

Mittelwert	2,60	21,2	0,8218	75,60	29,6
Standard- abweichung $\pm$	0,20	1,6	0,0440	10,90	1,8
gemeinsamer Mittelwert	4,20	25,2	0,9144	61,50	26,1
Standard- abweichung $\pm$	3,20	8,0	0,1903	14,50	3,4

Tab.: 4 Ergebnisse der indirekten PSP-Totalclearance bei 17 nierengesunden Patientenhunden und vier klinik-eigenen Hunden.
Dosis: 0,9 mg/kg KGW

*Wiederholungsbestimmung mit doppelter Dosis

k-Wert %/min	PSP-Vertei- lungsvol.ml/kg	ind.Totalclearance		
		ml/min/kg	ml/min/Hd	ml/min/m ²
3,187	230,8	7,35	231,7	216,8
2,370	300,0	7,11	290,1	228,6
3,081	346,1	10,66	253,7	286,2
2,801	418,6	11,72	275,4	313,4
2,487	310,3	7,72	235,5	225,1
2,291	375,0	8,59	138,3	202,5
2,390	305,1	7,29	153,8	188,0
2,411	257,1	6,20	215,1	188,7
2,567	318,0	8,16	134,7	193,9
2,801	267,9	7,50	216,8	214,9
2,666	233,8	6,23	193,1	182,6
3,047	267,9	8,16	234,2	233,2
2,858	225,5	6,44	273,9	209,9
3,798	264,7	10,05	182,9	246,7
2,666	463,9	12,37	173,2	278,3
3,081	276,9	8,53	273,0	252,8
2,829	401,8	11,37	189,8	271,2
2,784	309,6	8,50	215,6	231,3
0,380	70,0	1,90	49,1	38,8
2,273	264,7	6,00	138,0	159,2
2,192	264,7	5,80	116,6	147,2
2,411	290,3	7,00	153,3	182,8
2,520	300,0	7,56	143,6	188,3
1,912	346,1	6,62	145,6	173,0
2,349	279,9	6,60	139,4	170,1
0,145	18,0	0,70	13,9	16,9
2,701	303,9	8,10	198,3	217,4
0,386	64,1	1,90	54,3	43,2

Vers. Nr.	Rasse	Alter J.	Geschl.	Gew. kg	Ober- fl.m ²	PSP-60'- Wert $\frac{\text{mcg}}{100\text{ml}}$	HWZ min
8	Boxer	2	m	29,9	1,0322	75,90	30,75
9	Boxer	2	m	26,2	0,9452	237,50	104,00
91	SH-Bast.	2	m	21,5	0,8285	73,10	27,00
101	Setter	11	w	17,4	0,7195	222,50	72,75
104	Cocker	5	m	13,4	0,6045	309,70	145,50
105	Cocker	9	m	14,5	0,6372	80,00	35,62
107	SH-Bast.	10	w	20,4	0,8000	96,40	35,50

Tab.: 5 Ergebnisse der indirekten PSP-Totalclearance bei
sieben nierekrankten Hunden, mit u. ohne
H'stoffretention
Dosis: 0,9 mg/kg KGW

k-Wert %/min	PSP-Vertei- lungsvol.ml/kg	ml/min/kg	ind.Totalclearance ml/min/Hd	ml/min/m ²
-----------------	-------------------------------	-----------	---------------------------------	-----------------------

2,254	290,00	6,54	195,50	189,40
0,666	296,10	1,97	51,60	54,70
2,657	257,10	6,60	141,90	171,30
0,953	220,60	2,10	36,60	50,80
0,476	215,30	1,03	13,70	22,70
1,946	339,60	6,60	95,70	150,20
1,952	257,10	5,02	102,40	128,00

Vers. Nr.	Rasse	Alter Monate	Geschl.	Gew. kg	PSP-60'-Wert mcg/100ml
17	Schnauzer	5	m	7,2	48,70
20	Boxer	6	w	13,5	60,90
30	Boxer	5	m	16,5	60,20
50	Labrador	5	m	24,2	32,50
64	SH	2	m	15,0	56,80
77	SH-Bast.	6	w	22,7	63,70
78	SH-Bast.	6	w	19,5	56,80
79	SH-Bast.	6	m	21,6	53,00
97	SH-Bast.	4	m	8,5	55,40
98	Cocker	4	m	7,8	47,00
Mittelwert		4,9		15,6	53,50
Standard- abweichung $\pm$		1,28		6,3	8,90

Tab.: 6_a PSP-60'-Wert bei 10 nierengesunden Hunden
 Altersgruppe: bis einschließlich 1/2 Jahr
 Dosis: 0,9 mg/kg KGW

Vers. Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	Gew. kg	PSP-60'-Wert mcg/100ml
1	Setter	1,00	w	31,5	57,90
2	Hovawart	1,00	m	25,0	45,80
14	Beagle	3,50	m	23,5	39,60
22	Foxhound	1,00	w	31,2	45,20
23	Boxer	0,86	w	23,9	32,10
25	SH	3,00	m	34,7	76,20
28	Irish Terr.	1,75	m	14,3	31,20
33	Kö.Pudel	3,00	m	21,5	42,60
37	Beagle	2,50	m	21,5	50,30
51	Boxer	3,00	w	30,0	70,00 ⁺
55	Jagdhund	3,00	m	28,7	52,30
56	Boxer	1,50	w	26,6	61,90
58	Schnauzer	0,66	w	14,3	42,80
67	Beagle	1,00	w	10,3	45,20
95	Jagdhund	2,00	m	25,8	28,50
100	Bullterrier	3,00	m	18,2	33,70
102	Terrier	3,00	m	14,0	38,60
103	SH	2,00	m	32,0	51,20
106	Afghane	0,75	m	26,4	47,80
108	Beagle	2,00	m	16,7	41,80
Mittelwert		2,00		23,5	46,60
Standard-abweichung $\pm$		1,00		7,0	12,60
<u>Versuchshunde</u>					
4	SH-Bast.	2,50	w	23,0	85,60
5	SH-Bast.	2,50	w	20,1	84,40
6	SH-Bast.	2,50	w	21,9	66,90
11	SH-Bast.	2,50	w	19,0	65,40
Mittelwert		2,50		21,0	75,60
Standard-abweichung $\pm$		0,00		1,8	10,20
gemeinsamer-Mittelwert		2,06		23,0	51,70
Standard-abweichung $\pm$		0,90		6,5	16,50

Tab.: 6_b PSP-60'-Wert bei 24 nierengesunden Hunden
 (20 Patientenhunde, vier klinikeigene Hunde)
 Altersgruppe: $>1/2$ bis < 4 Jahre
 Dosis: 0,8 mg/kg KGW

⁺Adipositas

Vers. Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	Gew. kg	PSP-60'-Wert mcg/100ml
15	SH	7	w	30,5	64,60
16	Cocker	8	w	16,1	60,20
26	Kl.Pudel	7	w	11,6	61,00
31	Kl.Pudel	5	w	14,8	60,00
34	SH	6	w	28,9	58,60
36	Kö.Pudel	8	w	15,8	60,00
39	Kl.Pudel	4	m	10,7	21,40
41	Dalmatiner	7	m	30,1	54,70
52	Kl.Pudel	7	w	8,0	49,20
53	Kl.Pudel	6	w	17,0	48,40
57	Terrier-B.	8	m	15,2	35,60
59	Kl.Pudel	6	m	7,2	48,40
61	Bernhardin.	5	m	45,5	52,20
62	Kl.Pudel	6	w	7,4	54,00
63	Kl.Pudel	8	m	12,6	64,30
75	SH-Bast.	7	w	24,8	62,40
76	SH-Bast.	7	w	28,3	55,70
82	SH-Bast.	4	m	24,9	52,60
85	SH-Bast.	4	w	19,9	52,50
88	SH-Bast.	4	w	23,9	57,80
89	Kl.Pudel	7	w	13,3	57,20
99	Beagle	5	m	11,4	55,60
Mittelwert		6,2		19,0	53,90
Standard- abweichung $\pm$		1,4		9,6	9,70

Tab.: 6_c PSP-60'-Wert bei 22 nierengesunden Hunden
 Altersgruppe: 4 bis 8 Jahre einschl.
 Dosis: 0,9 mg/kg KGW

Vers. Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	Gew. kg	PSP-60'-Wert mcg/100ml
7	SH	11	m	40,8	70,80
18	SH-Bast.	9	w	21,1	70,60
69	Kö.Pudel	9	w	18,7	72,90
92	SH	12	m	42,5	72,30
Mittelwert		10,25		30,8	71,60
Standard- abweichung $\pm$		1,5		12,6	1,10

Tab.: 6_d PSP-60'-Wert bei vier nierengesunden Hunden
 Altersgruppe: über acht Jahre
 Dosis: 0,9 mg/kg KGW

Vers. Nr.	Rasse	Alter Jahre	Ge- schl.	Gew. kg	PSP-60'- Wert mcg/100ml	Cindtot ml/min/ m ²	Serum H'-stoff mg/100ml
38	Kl. Pudel	6	m	10,4	40,90		38
40	Dtsch. Langhaar	8	m	25,3	69,30		43
54	Langhaar Teckel	2	m	20,0	46,60		43
66	Setter	5	w	40,2	77,80		59
70	Kö. Pudel	10	w	18,1	92,00		38

Tab.: 7 PSP/60'-Wert und Laborbefunde bei 10 nieren-
kranken, aber nicht niereninsuffizienten Hunden.
Dosis: 0,9 mg/kg KGW

Harnbefund
Eiweiß Sediment

Bemerkung

<0,1g%	Ery : + Leuk :(+) PlEp : +	Prostatahypertrophie,intermit- tierende Hämaturie
Ø	PlEp : + rdEp : + Zyl :gran+++	Krallenbeinamputation;Zufalls- befund
0,3g%	Ery : ++ Leuk : +++ PlEp : + Zyl :gran(+)	Urolithiasis.PSP-Test 2 Tage nach Urethrotomie (Adipositas)
<0,1g%	Ery : + Leuk : ++ PlEp :(+) rdEp :(+) Zyl :gran(+)	Hauttumor; Zufallsbefund (Adipositas)
<0,1g%	Ery : ++ Leuk : + PlEp : +(+) rdEp : ver. Zyl :gran(+)	Mammatumor; Zufallsbefund

Vers. Nr.	Rasse	Alter Jahre	Ge- schl.	Gew. kg	PSP-60'- Wert mcg/100ml	Cindtot ml/min/ m ²	Serum H'-stoff mg/100ml
--------------	-------	----------------	--------------	------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------

72	Kö. Pudel	12	w	17,4	51,90		38
----	--------------	----	---	------	-------	--	----

73	Kö. Pudel	12	w	8,8	75,50		38
----	--------------	----	---	-----	-------	--	----

80	SH-Bast.	2	m	26,9	70,10		48
----	----------	---	---	------	-------	--	----

90	Teckel- Bast.	9	m	9,0	42,70		48
----	------------------	---	---	-----	-------	--	----

105	Amerik. Cocker	9	m	14,5	80,00	150,20	42
-----	-------------------	---	---	------	-------	--------	----

Forts.
Tab.: 7

Harnbefund	Bemerkung	
Eiweiß Sediment		
0,3g%	Ery : ++ Leuk : ++ PlEp : ++ rdEp : ++ Zyl : gran(+)	Lipom ; Zufallsbefund
0,2g%	PlEp : + rdEp : (+) Zyl : gran (+)	Mammatumor ; Zufallsbefund
Ø	Ery : (+) Leuk : (+)+ PlEp : ++ rdEp : ++ Zyl : gran++	Versuchshund ; Zufallsbefund
Ø	Ery : ver. Leuk : + PlEp : +++ rdEp : ++++ Zyl : gran+++ hyal.+	Zahnstein ; Zufallsbefund Hund wurde nicht wieder vor- gestellt.
< 0,1g%	Ery : ver. Leuk : + PlEp : ++ rdEp : +(+) Zyl : gran++	Chronische Nephritis (Hund wurde bereits längere Zeit wegen einer Nierenerkrankung behandelt)

Vers. Nr.	Rasse	Al-ter J.	Ge-schl.	Gew. kg	PSP-60'-Wert mcg/100 ml	Cindtot ml/min/m ²	Serum-Kreat. mg/100 ml	Serum-H'-stoff mg/100 ml
8	Boxer	2	m	29,9	75,90	189,40	1,71	91
9	Boxer	2	m	26,2	237,50	54,70	7,00	120
21	Pudel	9	w	14,6	500,00			840
42	Boxer	5	m	24,2	155,80		3,24	96
101	Setter	11	w	17,4	222,50	50,80	17,20	428
104	Cocker	5	m	13,4	309,90	22,70	18,00	384
107	SH-Bast.	10	w	20,4	96,40	128,00		75

Tab.: 8 PSP-60'-Wert und klinische sowie morphologische Befunde bei sieben niereninsuffizienten Hunden.
Dosis: 0,9 mg/kg KGW.

Klin.Diagnose	Verlauf	Sektion
Akute Nephritis Erkrankungsbe- ginn vor 10 Ta- gen	Normalisierung aller Be- funde	lebt
Chron.Nephritis (Übergangsstad. zur Dekompensa- tion)mit sek. Hyperpara- thyreoidismus	Wechselnd.Allgemeinbefind. wiederholt hypocalcäm.Te- tanien.Trotz eiweißarmer Fütterung(80-100g Fleisch/ die)langs.Anstieg d.Serum- h'stoffwerte.Euthanasie ca. 3 Mo. nach der PSP-Probe	keine Sektion
Chron.dekompen- sierte Nephritis (Finalstadium) mit sek.Hyper- parathyreoidis- mus	Coma uraemicum Euthanasie	Hochgradige chron. interstitielle Nephritis,Schrumpf- nierenbildung, Nephrose
Azotämie u.Hy- percalcämie bei Retikuloze	Rasche Verschlechterung d. Allgemeinbefindens mit An- stieg der Leberfermente. Euthanasie	Lymphat.Leukose Nieren:vakul.nekrot. tubul.Degeneration Dilatation prox. Tubulusabschnitte, Kalkzylinder in ab- leitend.Harnkanäl.
Chron.dekompen- sierte Nephri- tis(Finalstadi- um)	Harnstoffretention seit ca. 9 Mo.Zunehmende Verschlech- terung des Befindens und aller Befunde.Euthanasie 17 Tage nach PSP-Test.	Hochgrad.chron. Pyelonephritis mit Schrumpfnierenbild. u.Nephrohydrose bds.
Chron.Nephritis Hepatopathie	Zunehmende Verschlechte- rung des Befindens u. al- ler Befunde.Euthanasie 2 Tage nach PSP-Test.	Pankreatitis u.Stau- ungsikterus bei hoch- grad.chron.Duodenitis Nieren:hochgrad.ikt. Nephrose,subakute bis chron.interstitielle Nephritis
Chron.Nephritis (kompensierte Retention)	Seit Anfang 1968 leicht er- höhte Harnstoffwerte u.ein- geschränkte Clearancewerte	lebt

Vers. Nr.	Rasse	Al-ter J.	Ge-schl.	Gew. kg	PSP-60'-Wert mcg/100ml	Cindtot ml/min m ²	Serum-H'stoff mg/100ml	Harn-Eiw.
19	Kl. Pudel	12	m	6,1	34,30		48	Ø
32	Kö. Pudel	6	w	25,0	55,50		43	Ø
35	Zw. Schnauzer-B.	1	w	6,4	59,30		37	0,1g%
68	SH-Bast.	5	m	28,4	50,60		48	
91	SH-Bast.	2	m	21,5	73,10	171,30	43	Ø
96	SH	9	w	26,3	64,30		60	Ø

Tab.: 9 PSP-60'-Wert und klinische sowie morphologische Befunde bei sechs Hunden mit verschiedenen Erkrankungen, renale Beteiligung möglich.
Dosis: 0,9 mg/kg KGW

Befund (Sediment)	Klin.Diagnose	Verlauf (Bemerkung)	Sektion
Leuk :+ PlEp :(+) IrdEp :ver. Zyl :gran+++	Einseitige Nierenexstirpation links. Nierentumor	PSP-Test 8 Tage nach Exstirpation. Passagerer Anstieg der Serumharnstoffwerte. Hund wurde nicht wieder vorgestellt.	lebt Hist. Unters. Nierentumor: gut ausdiff. tubuläres Adenom d. Niere mit Druckatrophie d. norm. Nierengewebes
Ery :(+) Leuk :ver. PlEp :ver.	Mammatumor, Pyometraverdacht	Euthanasie intra op. wegen inoperablem Dünndarmtumor	Metastasierung d. fibrosarkomatös. u. adenokarzinom. Mammaschichtumors
PlEp :ver.	Polydipsie u. Polyurie, Staupeverdacht	Rasche Besserung des Befindens unter der Behandlung. Hund wurde nicht wieder vorgestellt	lebt
	Urolithiasis Katheterisierung ante op. nicht möglich	PSP-Test unmittelbar vor Urethro- u. Vesicotomie, komplikationslose Heilung	lebt
Ery :ver. Leuk : + PlEp : ++ IrdEp : + Zyl :gran++	Übernommener Versuchshund, nur eine Niere vorhanden	Ungestörtes Allgemeinbefinden	lebt
Ery :ver. Leuk :(+) PlEp :(+) IrdEp :ver.	Verdacht auf myeloische Leukose	Euthanasie 4 Tage nach PSP-Test	Retikulose. Nieren wegen Autolyse kaum beurteilbar, chron. Veränd. dürften nicht vorliegen

Vers. Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	Gew. kg	PSP-60'-Wert mcg/100ml	Serum H'stoff mg/100ml
-----------	-------	-------------	---------	---------	---------------------------	---------------------------

24	SH	3	w	20,0	49,40	38
----	----	---	---	------	-------	----

27	Pudel	1	m	6,1	30,10	43
----	-------	---	---	-----	-------	----

Leberfermente	Histologische Untersuchung des Leberpunktats	Klinische Diagnose
---------------	--	--------------------

GOT : 1,2 BE	Leberzellverfettung (zum Teil hochgradig) mit Degenerationerscheinungen, Aktivierung d. Kupfer'schen Sternzellen, Gallenthromben.	Pankreasinsuffizienz unter Mitbeteiligung der Leber.
GPT : 21,7 BE		
SDH : 2,1 E/ml		
GLDH : 4,3 E/ml		
alk.P.: 21,8 KAE		

GOT : 0,8 BE	1 Leberblindpunktat: außer stark ausgeprägter Glykogenspeicherung keine weiteren Befunde feststellbar.	Verdacht einer Leberaffektion auf Grund wiederholt festgestellter erhöhter Serumaktivitäten.
GPT : 8,1 BE		
SDH : 3,5 E/ml		
GLDH : 20,1 E/ml		
alk.P.: 12,8 KAE		

Tab.: 10 PSP-60'-Wert und histologische Untersuchung des Leberpunktats sowie klinische Diagnose bei zwei leberkranken Hunden.
Dosis: 0,9 mg/kg KGW

8. Literaturverzeichnis

Anderson, R.R. u. Mixner, J.P.

Normal standards, repeatability, and precision of phenolsulfonphthalein clearance measures for renal function in dairy cattle. J.Dairy Sci. 42, 545 (1959)

Baldamus, V.

Normwerte bei Nierenfunktionsprüfungen in Abhängigkeit vom Alter unter besonderer Berücksichtigung des Phenolrottests. Med.Diss.F.U.Berlin (1969)

Bäriswyl, K.

Die Nierenfunktionsprobe mit Phenolrot beim Hund verglichen mit dem histologischen Nierenbefund. Dtsch.tierärztl.Wschr. 68, (1961)

Bäriswyl, K.

Kreatininclearance, Phenolrottest und Harnstoffbestimmung beim Hund, verglichen mit dem histologischen Nierenbefund. Schweiz.Arch.Tierheilk. 105, 128 (1963)

Bennhold, H., Ott, H. u. Wiech, M.

Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumeiweißkörper. Dtsch.med.Wschr. 75, 11 (1950)

Braun, W.

Zum Mechanismus der gegenseitigen Hemmung von Phenolrot, Paraaminohippursäure und Probenecid. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 239, 400 (1960)

Breunung, M., Inderst, K. u. Schmalz, H.

Der intravenöse Phenolrottest bei Harnweginfektionen im Kindesalter.
Arch.Kinderhk. 179, 229 (1969)

Carstensen, G.

Die Phenolsulfonphthalein-Ausscheidung als Nierenfunktionsprüfung in der Chirurgie.
Ärztl.Wschr. 10, 76 (1955)

Dost, F.H.

Halbwertszeit und totale Clearance.
Zschr.inn.Med. 9, 546 (1954)

Dost, F.H.

Der Blutspiegel.
Thieme, Leipzig (1953)

Gault, M.H.

The plasma phenolsulfonphthalein index (PSPI) of renal function.I.Theoretical considerations and investigative studies.
Canad.Med.Ass.J. 94, 61 (1966)

Gault, M.H. u. Dossetor, J.B.

The place of phenolsulfonphthalein (PSP) in the measurement of renal function.
Amer.Heart.J. 75, 723 (1968)

Goldring, W., Clarke, R.W. u. Smith, H.W.

The phenol red clearance in normal man.
J.Clin.Invest. 15, 221 (1936)

Grollmann, A.

The combination of phenol red and proteins.
J.Biol.Chem. 64, 141 (1925)

Hand, G.

Eine vereinfachte Clearance-Methode mit Phenolsulphonphthalein (Phenolrot).
Med.Welt S.953 (1953)

Hanner, J.P. u. Whipple, G.H.

The elimination of phenolsulphonphthalein
by the kidney.
Arch.Int.Med. 48, 598 (1931)

Healy, J.K., Edwards, K.D.G. u. Whyte, H.M.

Simple tests of renal function using
creatinine, phenolsulfonphthalein and
pitressin.
J.Clin.Path. 17, 557 (1964)

Heidland, H.

Die Phenolsulfonphthalein-Clearance.
Fortschr.Med. 9, 361 (1967)

Heidland, H.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über
den renalen Phenolsulfonphthalein-Transport.
Arch.klin.Med. 214, 163 (1968)

Höffler, D., Offermann, G. u. Frenze, H.

Der intravenöse Phenolrot-Test.
Dtsch.med.Wschr. 93, 397 u. 443 (1968)

Horvath, Z. u. Karsai, F.

Egyinjekciós, vizeletnélküli, frakcionális
vese-clearance vizsgálatok fenolvörössel.
Magy.állatorv.lap. 17, 223 (1962)

Horvath, Z. u. Karsai, F.

Demonstration of renal dysfunction in cattle
by phenol-red clearance.
Acad.scient.Hung. 14, 161 (1964)

Kleinschmidt, A. u. Kraffert, E.

Die klinische Bedeutung des Phenolrottests.
Klin.Wschr. 37, 178 (1959)

Krause, D.

Untersuchungen über die renale Phenolsulfon-
phthalein - Ausscheidung beim Hund.
Vet.med.Diss.F.U. Berlin (1970)

- Kuschinsky, G. u. Langecker, H.
Über die Wirkung des Atropin auf die Nierenfunktion.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. 208, (1949)
- Lachnit, V. u. Holzer, G.
Zur Technik des Phenolrottestes.
Dtsch.Arch.klin.Med. 207, 386 (1961)
- Linneweh, F.
Zur Klinik der Harnwegsinfektionen.
Dtsch.med.Wschr. 82, 499 (1957)
- McNider, WM. de B.
Relationship between acute liver injury induced by alcohol, retention in plasma of phenoltetrachlorphthalein and elimination of phenolsulphonophthalein.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 30, 78 (1932)
- Manning, J.P. et al.
Phenolsulfonphthalein clearance as a measure of renal function in ewes.
Amer.J.Vet.Res. 20, 858 (1959)
- Marowski, W.
Persönliche Mitteilung.
- Marquardsen, G.
Möglichkeiten und Grenzen der Phenolrotprobe in der Nierendiagnostik.
Arch.Kinderhk. 158, 142 (1958)
- Marshall, E.K.
The secretion of phenol red by the mammalian kidney.
Amer.J.Physiol. 99, 77 (1931)
- Marshall, E.K. u. Vickers, J.L.
The mechanism of the elimination of phenol-sulfonphthalein by the kidney; a proof of secretion by the convoluted tubules.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 34, 1 (1923)

Mertz, D.P. u. Sarre, H.

Über den diagnostischen Wert semiquantitativer
Nierenfunktionsproben.
Klin.Wschr. 40, 692 (1962)

Moeller, J.

Klinische Erfahrungen zur Bewertung der
Phenolrotprobe.
Klin.Wschr. 37, 1185 (1959)

Moeller, J.

Die Nierenfunktion beim essentiellen Hochdruck
Med.Welt S.609 (1960)

Moeller, J. u. Bedö, A.

Die Phenolsulfonphthaleinausscheidung als
Funktionsprüfung der Niere.
Ärztl.Wschr. 7, 1125 (1952)

Moeller, J. u. Gabel, H.

Kreislaufabhängige tubuläre Insuffizienz
bei Kaninchen.
Zschr.exper.Med. 123, 453 (1954)

Morgan, H.C.

Practical canine kidney function tests.
Vet.Med. 59, 1229 (1964)

Morgan, H.C.

Estimation of renal function using phenol-
sulfonphthalein (PSP).
Vet.Med. 63, 356 (1968)

Ochwadt, B.K. u. Pitts, R.F.

Disparity between phenol red and diodrast
clearance in the dog.
Amer.J.Physiol. 187, 318 (1956)

Offermann, G.

Der intravenöse Phenolrottest.
Med.Diss.F.U.Berlin (1968)

Olivet, J. u. Prüfer, J.

Histohämorenale Verteilungsstudien
VI. Mitteilung.
Zschr.klin.Med. 108, 653 (1928)

Olivet, J.

Histohämorenale Verteilungsstudien
VII. Mitteilung.
Zschr.klin.Med. 108, 665 (1928)

Poutsiaka, J.W. et al.

Simultaneous determination in dogs of liver
and kidney functions with bromosulfalein
and phenolsulfonephthalein.
Toxicol.Appl.Pharm. 4, 55 (1962)

Rausch-Stroomann, J.G., Schulz, C.H. u. Kreysel, H.W.

Über den Wert des Phenolsulphonphthalein-
Testes (Phenolrotprobe) als Nierenfunktions-
probe.
Münch.med.Wschr. 101, 1846 (1959)

Rodkey, F.L.

The binding of phenol red by serum and by
bovine serum albumin.
Arch.Biochem. 94, 38 (1961)

Rollhäuser, H.

Histologische und cytologische Untersuchungen
über den Mechanismus der tubulären Farbstoff-
ausscheidung in der Rattenniere.
Zschr.Zellforsch. 46, 52 (1957)

Rowntree, L.G. u. Geragthy, J.T.

An experimental and clinical study of the
functional activity of the kidneys by means
of PSP.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 1, 579 (1910)

Sarre, H.

Nierenkrankheiten.
Thieme, Stuttgart (1967)

Shannon, J.A.

The excretion of PSP by the dog.
Amer.J.Physiol. 113, 602 (1935)

Shaw, E.C.

A study of the curve of elimination of
phenolsulfonphthalein by the normal and
diseased kidneys.
J.Urol. 13, 575 (1925)

Sheehan, H.L.

The renal elimination of PSP in the dog.
J.Physiol. 87, 237 (1936)

Scheithauer, K.H. u. Spengler, F.

Die Bedeutung der Phenolrotprobe als Kriterium
für die Nierendurchblutung und ihr Wert bei
der Rentenbegutachtung.
Med.Sachverständige 57, 149 (1961)

Schwartzkopff, W.

Zur Totalclearance von Phenolrot bei Normal-
personen.
Zschr.exper.Med. 150, 120 (1969)

Smith, H.W., Goldring, W. u. Chasis H.

The measurement of the tubular excretory
mass, effective blood flow, and filtration
rate in the normal human kidney.
J.Clin.Invest. 17, 263 (1938)

Trautvetter, E.

Plasma- und Blutvolumenbestimmungen an Hunden
mit T-1824, Evans Blau und Hämatokrit
Vet.med.Diss.F.U.Berlin (1966)

Uhlmann, W.

Zur Problematik der Totalclearancemethodik
I. Mitteilung.
Klin.Wschr. 33, 606 (1955)

Uhlmann, W.

Zur Problematik der Totalclearancemethodik
II. Mitteilung.
Klin.Wschr. 33, 713 (1955)

Weber, E.

Grundrisse der biologischen Statistik 6.Aufl.
Fischer, Jena (1967)

Wernze, H. u. Becker, G.

Zur Frage der renalen und hepatischen Phenol-
rot-Ausscheidung bei chronisch Leberkranken.
Klin.Wschr. 39, 963 (1961)

Herrn Prof.Dr.L.Felix Müller danke ich für die
Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit,

Frau Dr.D.Schwartz-Porsche für die mir gewährte Hilfe
und ihre Ratschläge beim Anfertigen der Arbeit,

Herrn Dr.H.Weiss für seine Unterstützung bei der
statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Dr.W.Marowski bin ich für die Überlassung der
Phenolrotbestimmungsmethode im Serum dankbar.

Ich bedanke mich bei allen medizinisch-technischen
Assistentinnen für die Unterstützung im Labor.

L e b e n s l a u f

Am 9.12.1942 wurde ich als zweite Tochter des Dr. Paul Flachsenberg und seiner Frau Käthe, geb. Schütz in Wuppertal geboren. Nach üblich verlaufender Schulbildung begann ich im Herbst 1962 mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Dort bestand ich nach Abschluß des 4. Semesters die tierärztliche Vorprüfung. Zwischen 5. und 6. Semester verbrachte ich ein halbes Jahr in den Vereinigten Staaten, wo ich an der State College University in Pennsylvania immatrikuliert war. Nach Absolvierung der vorgeschriebenen Praktikantenzeit legte ich im Februar 1969 in Gießen die tierärztliche Prüfung ab. Seit Juni 1969 hospitiere ich an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin und arbeite in der Poliklinik und im Labor. Professor Dr.L.Felix Müller, der Leiter der Klinik, überließ mir freundlicherweise das Dissertationsthema der vorliegenden Arbeit.

